UNIVERSITE PAUL SABATIER

TOULOUSE

MARS 1971 N° 5

# LE DARMOUS

## ETUDE D'UNE TELLUROPATHIE ENDEMIQUE MAROCAINE SES RELATIONS AVEC LA FLUOROSE

## THESE

pour le

Doctorat de 3ème Cycle en Chirurgie Dentaire

par

FAURE CHARLES

né le 14 juillet 1924 à Granville (Manche)

JURY : MM. H. CADENAT — Président

P. RAYNAUD

P. MONTASTRUC — Assesseurs

A. GRAZIDE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543907_0014

UNIVERSITE PAUL SABATIER

TOULOUSE

MARS 1971 N° 5

# LE DARMOUS

## ETUDE D'UNE TELLUROPATHIE ENDEMIQUE MAROCAINE SES RELATIONS AVEC LA FLUOROSE

**THESE**

pour le

Doctorat de 3ème Cycle en Chirurgie Dentaire

par

**FAURE CHARLES**

né le 14 juillet 1924 à Granville (Manche)

JURY : MM. H. CADENAT Président

P. RAYNAUD

P. MONTASTRUC Assesseurs

A. GRAZIDE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

# UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, Route de Narbonne

31 - TOULOUSE

# TABLEAU DU PERSONNEL

## UNITES MEDICALES

Président de l'Université : Monsieur LARENG
1er Vice-Président : Monsieur MATHIS
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur MONNIER
TOULOUSE-PURPAN
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur ENJALBERT
TOULOUSE-RANGUEIL
Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER

Professeurs honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

| | |
|---|---|
| — Clinique Médicale et Cardiologique | MM. DARDENNE |
| — Clinique Médical Sud | GADRAT |
| — Clinique Chirurgicale | FICAT |
| — Clinique Chirurgicale A et Gynécologie | POULHES |
| — Clinique Chirurgicale B et du Cancer | GRIMOUD |
| — Clinique Chirurgicale infantile et orthopédie | PASQUIE |
| — Clinique Chirurgicale orthopédique et traumatologique | RIEUNAU |
| — Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire | ENJALBERT |
| — Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | BAZEX |
| — Clinique des maladies des voies urinaires | LHEZ |
| — Clinique des maladies infectieuses | ARMENGAUD Max. |
| — Clinique médicale infantile et puériculture | SOREL |
| — Clinique médicale de la première enfance | BARDIER |
| — Clinique de neuro-chirurgie | LAZORTHES G. |
| — Clinique neurologique et psychiatrique | GERAUD |
| — Clinique obstétricale | PONTONNIER |
| — Clinique odonto-stomatologique | CADENAT |
| — Clinique ophtalmologique | N.... |
| — Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale | CALVET |
| — Clinique de pneumo-phtisiologie | DELAUDE |
| — Clinique rhumatologique | RUFFIE René |
| — Accouchement et obstétricie sociale | MONROZIES |
| — Anatomie | BASTIDE |
| — Anatomie pathologique | FABRE Jacques |
| — Anesthésie et Réanimation | LARENG Louis |
| — Bactériologie et Virologie | Mme ENJALBERT |
| — Biophysique médicale A | AUVERGNAT |
| — Biophysique médicale B | BRU |
| — Chimie biologique | VALDIGUIE Paul |
| — Electro radiologie | MARQUES |
| — Embryologie générale | BROUSSY Jean |
| — Hématologie | RUFFIE Jacques |
| — Histologie | BIMES |
| — Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie | N.... |
| — Cardiologie clinique et expérimentale | N.... |
| — Hygiène et médecine sociale | MONNIER |
| — Immunologie | DUCOS |
| — Médecine légale et médecine du travail | PLANQUES |
| — Pathologie chirurgicale | DAMBRIN |
| — Pathologie générale et médecine expérimentale | MM. SENDRAIL |
| — Pathologie médicale | RIBAUT |
| — Physiologie | LAPORTE Yves |

| | |
|---|---|
| — Physiologie appliquée et pharmacologie | BAISSET |
| — Sémiologie et clinique médicale | LAPORTE Jacques |
| — Thérapeutique | DARNAUD |

## PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

| | |
|---|---|
| — Histologie et Embryologie | MM. GUILHEM |
| — Anatomie pathologique | BOUISSOU |
| — Biochimie médicale | DOUSTE-BLAZY |
| — Histologie et Embryologie | PLANEL |
| — Oto-Rhino-Laryngologie | CLAUX |
| — Pathologie Médicale | BOULARD |
| — Physiologie | MONTASTRUC |
| — Physiologie | BESSOU |
| | COMMANAY |
| — Pneumo-Phtisiologie | MIGUERES |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | |
|---|---|
| — Anatomie pathologique | MM. FABRE Jean |
| — Bactériologie, parasitologie, virologie | Mme LARENG M.B. |
| — Biochimie médicale | VALDIGUIE Pierre |
| — Chirurgie générale | GEDEON |
| — Chirurgie générale | SARRAZIN |
| — Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire | ESCHAPASSE |
| — Electro-radiologie | PONS |
| — Electro-radiologie | ROULLEAU |
| — Médecine générale et thérapeutique | BOLLINELLI |
| — Ophtalmologie | DEODATI |
| — Pédiatrie | DALOUS |
| — Neuro-chirurgie | ESPAGNO Jacques |
| — Médecine générale et thérapeutique | SUC |
| — Pédiatrie | REGNIER |
| — Médecine générale | RIBET |

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|---|---|
| — Carcinologie | MM. ESTRADE |
| — Médecine générale et thérapeutique | BES |
| — Pathologie expérimentale | GLEIZES |
| — Médecine générale | ARLET Jacques |
| — Dermatologie, Vénéréologie | DUPRE |
| — Thérapeutique | DENARD |
| — Physiologie | GERAL J. Pierre |
| — Cardiologie | BOUNHOURE |
| — Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie | SALVADOR M. |
| — Radiologie | COMBES Pierre |
| — Pneumo-phtisiologie | ALBAREDE J.L. |
| — Pédiatrie génétique médicale | ROCHICCIOLI P. |
| — Chirurgie générale | ESCAT Jean |
| — Chirurgie générale | COSTAGLIOLA |
| — Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive | UTHEZA Guy |
| — Urologie | PONTONNIER F. |
| — Histologie, embryologie, Cytogénétique | SOLEILHAVOUP |
| — Biophysique | GUIRAUD Robert |
| — Physiologie | PAGES Bernard |
| — Parasitologie | LARROUY |
| — Immunologie, Hématologie, Maladies du sang | BIERME Robert |
| — Anatomie et organogénèse | JUSKIEWENSKI S. |
| — Médecine interne | FEDOU Robert |
| — Médecine générale | RASCOL |

## A G R E G E S

| | |
|---|---|
| — Médecine générale | MM. CALAZEL |
| — Médecine générale | LE TALLEC |
| — Chirurgie générale | GAUBERT |

| | |
|---|---|
| — Médecine légale | GREZES-RUEFF |
| — Neurologie et Psychiatrie | GAYRAL |
| — Ophtalmologie | BEC |

**AGREGES - LIBRES**

| | |
|---|---|
| — Chirurgie générale | MM. SOUQUET |
| — Pathologie chirurgicale | DIEULAFE |
| — Obstétrique | ESPAGNO G. |

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

| | |
|---|---|
| — Psychiatrie | M. LABOUCARIE |

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur PRINEAU J.P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891).

Je dédie cette thèse

A la mémoire de mes Parents

A ma Femme

A tous les Miens

A tous ceux qui me sont chers

A

**Monsieur le Professeur H. CADENAT**

Professeur de Clinique Odonto-Stomatologique

Stomatologiste des Hôpitaux

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre très respectueuse déférence.

A

**Monsieur le Professeur P. RAYNAUD**

Professeur de Physiologie (Sciences)
de l'Université Paul SABATIER

Vous avez bien voulu nous guider au cours de ce travail. Pour l'aide bienveillante que vous n'avez cessé de nous prodiguer, pour le bénéfice que nous avons tiré de votre bel enseignement, nous vous devons une profonde et respectueuse reconnaissance.

A

**Monsieur le Professeur P. MONTASTRUC**

Professeur de Physiologie (Médecine)
de l'Université Paul SABATIER.

A

**Monsieur le Docteur A. GRAZIDE**

Chirurgien-Dentiste

Ex Chef de travaux de dentisterie opératoire.

A nos Juges

**A La Mémoire de**

**Monsieur le Docteur A. CHARNOT**

Chef des laboratoires de toxicologie, de chimie biologique et de matière médicale de l'Institut d'Hygiène du Maroc

Membre correspondant de l'Académie de Médecine et de Pharmacie.

**Au Père des fluoroses**

Qui nous a fait profiter de sa longue et profonde expérience en la matière et a guidé nos pas.

Pour la confiance qu'il nous a témoignée en nous communiquant ses travaux et surtout l'amitié qu'il nous a donnée, notre reconnaissance lui sera éternelle.

**A Mademoiselle Y. CHARNOT**

Professeur à l'Institut de Physiologie de Lyon

Avec notre profonde gratitude pour l'amitié qu'elle nous a témoignée et l'intérêt qu'elle a manifesté pour nos recherches.

**A Monsieur le Médecin-Colonel P. BRU**

Médecin biologiste

Qui s'est aimablement chargé de nos investigations histologiques. En témoignage de reconnaissance pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

**A Monsieur le Docteur E. COUDON**

Médecin biologiste

Il nous a ouvert ses laboratoires et apporté sa grande technicité. Qu'il soit remercié de son accueil amical.

**A Monsieur le Docteur G. MEZI**

Docteur en Pharmacie

En témoignage de notre gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé et l'aide spontanée qu'il nous a apportée.

**A Monsieur le Docteur HUART**

Médecin Vétérinaire de l'Institut Pasteur

Son aide a été très précieuse et ses conseils éclairés. Nous l'en remercions bien vivement.

# PLAN


**AVANT-PROPOS**

**PREMIERE PARTIE : LE DARMOUS - RECHERCHES ETIOLOGIQUES**

**INTRODUCTION. -**

— Chapitre 1 : **Les données cliniques**

A. - Le darmous animal

B. - Le darmous humain

— Chapitre 2 : **Les données histologiques**

A. - Les altérations de l'émail

B. - Les altérations de la dentine et de l'os alvéolaire

C. - La pigmentation de l'émail

— Chapitre 3 : **Les données chimiques**

— Chapitre 4 : **Les données statistiques**

A. - En milieu rural marocain

B. - En milieu ouvrier

C. - En milieu social plus aisé

D.- En milieu européen

— Chapitre 5 : **Les données expérimentales**

— Chapitre 6 : **Les données étiologiques**

A. - Les zones endémiques

1. - Les phosphates sédimentaires :
   — étude géologique
   — étude minéralogique
   — les conditions d'exploitation

2. - Les eaux des zones phosphatières

B. - **Les manifestations endémiques**

1. - Similitude des manifestations chez l'homme et l'animal

2. - Particularités propres à chaque espèce.

— Chapitre 7 : **Les données pathogéniques**

A. - Le rôle des phosphates

B. - Le rôle des eaux

C. - Le rôle du comportement alimentaire

D. - Le rôle de l'allaitement et du sevrage

E. - Le rôle de l'habitat et de la géophagie

— Conclusions étiologiques.

**DEUXIEME PARTIE : LE FLUOR - ETUDES EXPERIMENTALES**

— Chapitre 1 : **Le fluor**

— Chapitre 2 : **Etude comparative des manifestations** de l'intoxication aigüe au fluorure de sodium et au fluorure de calcium

A. - par voie digestive

B. - par voie intrapéritonéale

C. - par voie sous-cutanée

— Chapitre 3 : **Action locale des fluorures anorganiques**

A. - en injections sous cutanées

B. - par tubage gastrique

— Conclusions expérimentales

**TROISIEME PARTIE : LE SILICIUM - ETUDES EXPERIMENTALES**

— Chapitre 1 : **Le silicium**

— Chapitre 2 : **Etude des manifestations de l'intoxication** expérimentale au silicium

A. - action minéralisante : par voie pulmonaire

B. - action agressive : par voie endoveineuse
: par voie digestive

**QUATRIEME PARTIE : LE DARMOUS - MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE**

**— PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

**— Premier lot :**

A. - Etude des manifestations de l'intoxication fluorée calcique

B. - Etude chimique de l'os fluoré

C. - Conclusions pathogéniques

**— Deuxième lot :**

A. - Etude des manifestations de l'intoxication fluorée calcique sur lapins Thyro-parathyroïdectomisés

B. - Conclusions pathogéniques

C. - Mécanisme histogénétique de l'ostéo-fluorose

**— Troisième lot :**

A. - Etude des manifestations de l'intoxication fluorée et phosphatée calcique

B. - Conclusions pathogéniques

**— Quatrième lot :**

A. - Etude des manifestations de l'intoxication aux phosphates naturels

B. - Conclusions pathogéniques

**— Cinquième lot :**

A. - Etude des manifestations de l'intoxication au fluorure de calcium associé au silicium

B. - Conclusions pathogéniques

**CINQUIEME PARTIE : CONCLUSIONS EXPERIMENTALES**

**SIXIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE**

**SEPTIEME PARTIE : ANNEXES TECHNIQUES**

## *AVANT-PROPOS*

Dans les régions du Maroc où sont exploités les gisements de phosphates naturels, la population autochtone et le bétail ont un émail tacheté et fortement coloré. Cette particularité, appelée Darmous, est rapportée à une fluorose endémique car les tares observées présentent certaines analogies avec celles déterminées par l'ingestion de dérivés fluorés, et que les phosphates contiennent de grandes quantités de fluor qui peuvent être une cause d'intoxication.

Pourtant les dents darmousées, contrairement aux dents fluorosées, présentent de nombreuses caries associées aux lésions de l'émail. Cette fréquence de l'atteinte carieuse paraît infirmer une étiologie fluorotique, puisque l'on attribue au fluor une action anticariogène justement mise en évidence dans des régions d'endémie fluorée. Mais par ailleurs, l'association de lésions dystrophiques de l'émail et de caries dentaires apparaît extrêmement répandue en milieu marocain, et rien ne permet de distinguer le darmous de ces manifestations de causes variées : Endémie syphilitique larvée, sous alimentation chronique ou malnutritions, associées à l'absence d'hygiène bucco-dentaire.

— L'endémie est-elle une fluorose ?

— A quoi peut-on, dans ce cas, attribuer l'absence de l'effet anticariogène du fluor ?

C'est ce que nous avons tenté de dégager après une longue enquête étiologique et des études expérimentales.

PREMIERE PARTIE

# LE DARMOUS

## Recherches Etiologiques

# INTRODUCTION

*Le mot Arabe « Darmous », qui signifie terne ou malpropre, traduit le seul aspect visible d'une endémie qui atteint l'homme et le bétail des régions phosphatières d'Afrique du Nord, et se manifeste par des dystrophies et dysplasies dentaires. Chez l'homme l'émail apparaît en effet plus ou moins érodé et parsemé de taches diversement colorées en jaune-brun à brun-noir. Mais l'animal présente aussi des lésions osseuses sévères et des troubles généraux qui entraînent un état cachexique.*

*Depuis les travaux de Velu (87) en 1932, le darmous est assimilé à une fluorose endémique. Mais Charnot (14) en 1950, observe que les manifestations chez l'animal sont bien différentes et plus sévères que celles de la fluorose expérimentale. Chez l'homme également, l'association des lésions dystrophiques et de caries dentaires ne confirme pas une étiologie fluorotique d'ailleurs récemment mise en doute par Jeanneret (10).*

*Si l'endémie marocaine est une fluorose il ne peut donc s'agir que d'une manifestation complexe dans laquelle interviennent d'autres facteurs que le fluor.*

## CHAPITRE I. — LES DONNEES CLINIQUES

### A. — LE DARMOUS ANIMAL

Le darmous n'atteint que les herbivores (ovins, bovins, équidés) et se manifeste par les dystrophies dentaires, des lésions osseuses et des troubles généraux très sévères.

— **Les lésions dentaires** ne s'observent pratiquement que sur la denture permanente, les dents temporaires étant presque toujours normales. Ce sont des lésions dystrophiques très polymorphes et très sévères qui se traduisent par :

— des modifications de structure : l'émail est terne, dépoli, rugueux, parsemé d'érosions donnant l'aspect de mité. Ces altérations sont parfois considérables et entraînent une usure rapide des dents.

— des modifications de coloration : des îlots blanc crayeux alternent dans l'émail avec des taches jaunes, brunes ou noires, plus ou moins étendues ou confluentes.

— des modifications de dimensions : en général un certain nanisme, mais parfois gigantisme dentaire.

— des modifications de la forme et de l'orientation des dents sont moins fréquemment observées.

— **Les lésions osseuses** se présentent sous forme de volumineuses exostoses, au niveau de l'angle mandibulaire et des os longs, doublant ou triplant le volume osseux. Mais, malgré leur apparence massive, ces os sont fragiles et les fractures spontanées sont fréquentes.

— **Les phénomènes généraux** se caractérisent par un retard de croissance, de l'amaigrissement, une lactation réduite et des troubles digestifs vraisemblablement aggravés par l'usure dentaire qui entraîne une gêne considérable de la mastication. L'animal se cachectise et meurt rapidement s'il n'est pas transporté hors de la zone endémique.

Ces manifestations apparaissent plus ou moins sévères selon les secteurs d'une même région endémique, mais toujours très exaltées en période de sècheresse.

**CONCLUSIONS :**

Cette étude permet d'observer l'immunité des carnivores, mais l'atteinte très sévère des herbivores qui présentent des manifestations cliniques rappelant celles des fluoroses telluriques ou industrielles.

### B. — LE DARMOUS HUMAIN

Chez l'homme, les manifestations du darmous sont essentiellement dentaires.

— **Des lésions dystrophiques** de l'émail apparaissent en général sur la dent de 6 ans, dès son émergence, puis sur les autres dents au fur et à mesure de leur éruption. Pratiquement donc. seule la denture permanente est atteinte. Cependant, quelques rares observations de lésions du darmous sur dents temporaires ont été rapportées (8).

Selon le degré d'intensité de l'atteinte de l'émail on peut distinguer :

— des lésions discrètes, où l'émail apparaît terne, parsemé de taches crayeuses ou jaunâtres, de forme et de dimensions variées.

— des lésions d'importance moyenne, où l'émail est rugueux, irrégulier et la coloration jaune-brun à noir.

— des lésions sévères, où l'émail présente des érosions en cupules, en pointillé ou en nappes confluentes, donnant l'aspect de mité. La coloration est alors d'un brun noir très prononcé.

On observe aussi que ces lésions apparaissent dans des conditions bien déterminées :

— Seuls, les individus ayant séjourné en zone endémique avant l'émergence de leur denture permanente, présentent des lésions dystrophiques (14). De toute évidence, le bourgeon dentaire n'est atteint que durant la phase de minéralisation.

— Toutes les dents ne sont pas atteintes, ou à des degrés divers. On observe toutefois une prédilection très marquée des lésions pour les incisives supérieures et les premières molaires, qui se calcifient durant le premier âge : les prémolaires et surtout les deuxièmes molaires de minéralisation plus tardive, ne sont que plus rarement atteintes.

— Les lésions de l'émail apparaissent toujours symétriques « en miroir ». Le développement simultané des bourgeons dentaires de même niveau explique cette symétrie des lésions et permet de situer chronologiquement l'intoxication. On a pu mettre ainsi en évidence, une relation directe entre l'intensité des lésions et la période de sècheresse estivale, soulignant le caractère saisonnier de l'intoxication (17).

— Les lésions discrètes de l'émail paraissent fixées. Par contre les lésions plus sévères sont évolutives : l'émail altéré devient friable et s'élimine par fragments.

— **La carie dentaire** paraît associée aux lésions dystrophiques du Darmous, avec une fréquence exceptionnelle.

— **Des lésions gingivales** cœxistent toujours avec les lésions de l'émail d'une certaine intensité. Il s'agit d'une gingivite congestive hypertrophique de type scorbutique. Les parodontoses, parfois observées chez l'adulte, paraissent la conséquence de ces lésions gingivales non traitées, dans un milieu sans hygiène bucco-dentaire.

— **Les lésions osseuses** sont extrêmement rares. Quelques cas d'ostéopétrose sont rapportés par Speder (81), mais Becmeur (6) après des examens radiologiques systématiques, affirme que le darmous est une maladie exclusivement dentaire.

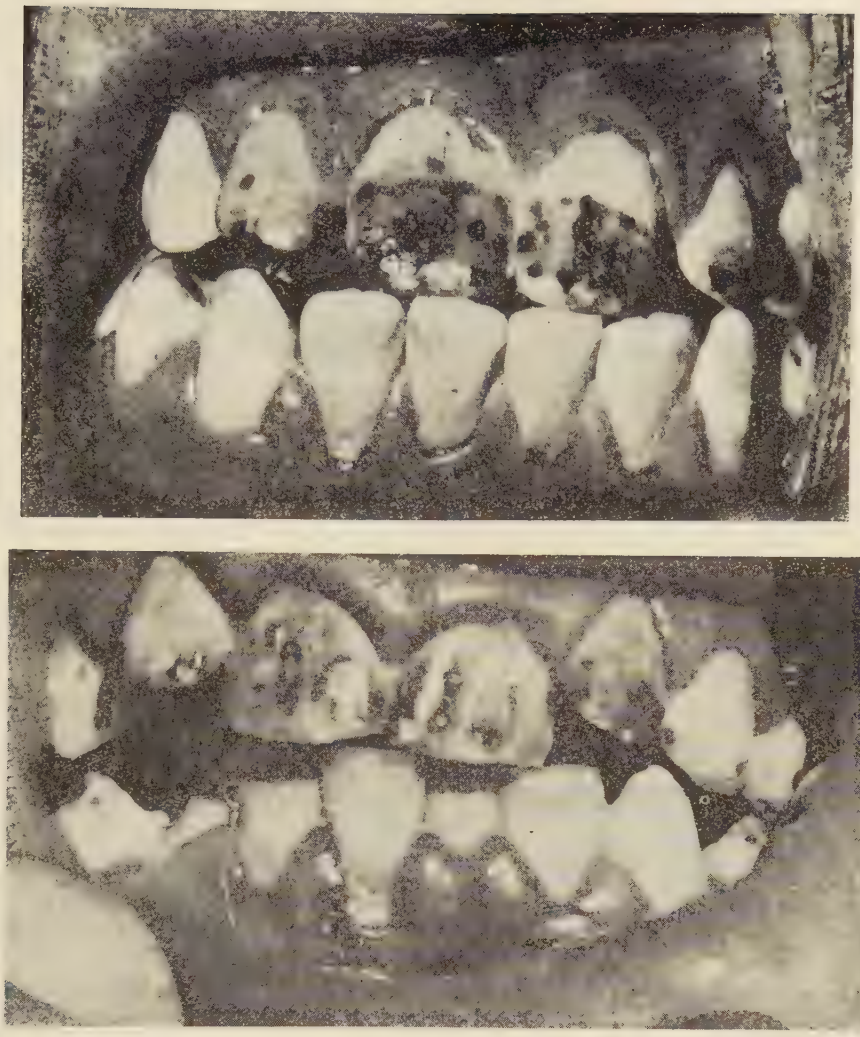
**CONCLUSIONS :**

Le darmous n'atteint que le jeune enfant et se manifeste essentiellement par des lésions dystrophiques de sa denture permanente, associées dans les formes sévères à de nombreuses caries et à des lésions gingivales. Il existe donc 2 formes différentes du darmous :

— **Une forme discrète** où dominent des altérations structurales et des modifications de la teinte de l'émail, du type observé dans les manifestations de fluorose endémique. Ces lésions ne présentent aucun caractère pathognomonique et apparaissent très répandues en milieu marocain.

— **Une forme sévère** caractérisée par la triade : Dysplasie, carie, gingivite, que l'on n'observe généralement pas dans les manifestations de la fluorose.

— Les altérations dysplasiques sont des stigmates dystrophiques, témoins indélébiles d'un trouble de la calcification des follicules, qui peuvent être imprimés par des facteurs toxiques ou infectieux, et sont couramment observés dans le rachitisme.



*Dans le darmous.* les incisives inférieures sont rarement atteintes — La face externe des incisives supérieures présente les lésions les plus sévères — Les lésions d'intensité moyenne et sévère, sont toujours associées à une gingivite hypertrophique.

— La fréquence des caries, associées aux lésions de l'émail, suggère une hypersensibilité des dents dysplasiées à l'atteinte carieuse, mais paraît surtout infirmer une étiologie fluorotique puisque l'on admet généralement (43) que le fluor exerce une action anti-cariogène, mise depuis longtemps en évidence par Dean (24).

— Les lésions gingivales de type scorbutique évoquent surtout une carence vitaminique C.

Ce tableau rappelle donc celui des « dysplasies de misère » observé en Europe chez des enfants soumis à des conditions de vie matérielle très précaires, responsables de malnutritions, d'avitaminoses complexes et de toxi-infections chroniques (70).

Mais un long exercice de la dentisterie opératoire au Maroc nous a per-

mis d'observer que les formes sévères de dystrophies caractérisées par la triade : dysplasie, carie, gingivite, sont toujours ou des manifestations du darmous, ou, beaucoup plus fréquemment que l'on ne peut l'imaginer, la conséquence d'un géophagisme durant le jeune âge.

Cette similitude des lésions dans le darmous et la géophagie suggère que certains minéraux, ingérés en même temps que le fluor, exaltent sa toxicité ou modifient son comportement biologique et sont responsables de l'inhibition de son action anticariogène.

## CHAPITRE 2. — LES DONNEES HISTOLOGIQUES

L'examen microradiographique de dents humaines atteintes du darmous montre que les altérations sont le plus souvent localisées dans le tiers externe de la couche adamantine, mais plus ou moins diffuses selon l'intensité des lésions. Dans les cas sévères la totalité de l'émail peut être altéré, mais il persiste cependant toujours une mince bande d'émail normal à la jonction émail-dentine et en surface. (8)

**A. - Les altérations de l'émail** se caractérisent par la présence de couches hypominéralisées, parallèles aux lignes d'accroissement, alternant avec des couches dont l'opacité radiologique est normale ou sub-normale. Au niveau de ces zones altérées on observe que :

- la substance interprismatique est pénétrée de micro-espaces et imparfaitement minéralisée.
- les prismes aussi sont mal calcifiés, surtout sur leur pourtour ; ils ont un calibre très diminué et présentent un tracé irrégulier par suite du développement excessif de la fraction organique.
- les espaces interprismatiques apparaissent en effet très accentués ; cependant, à l'examen en lumière polarisante, le réseau fibrillaire présente une biréfringence très atténuée, parfois nulle, qui paraît traduire une dégradation plus ou moins importante de la matière organique.

On observe donc, comme dans l'émail fluoré (37) (23), des zones hypominéralisées disposées parallèlement à la direction des stries de Retzius, sans aucun caractère spécifique. Il apparaît ainsi impossible de distinguer les lésions de l'émail darmousé des lésions idiopathiques (78) (73).

**B. - Les altérations de la dentine et de l'os alvéolaire.**

Alami (1) a récemment mis en évidence dans le darmous, des lésions de la dentine comparables aux lésions de l'émail et des altérations de l'os alvéolaire qui présente la structure de l' « os mité » caractéristique de la fluorose : les ostéocytes, beaucoup plus nombreux que dans l'os normal, sont logés dans des lacunes anormalement grandes et parfois confluentes ; il existe des plages radio-transparentes correspondant à des défauts de minéralisation de la substance intercellulaire, comparables aux zones hypominéralisées de l'émail (54).

Cette extension des lésions à la dentine et à l'os alvéolaire n'a encore jamais été signalée dans les fluoroses endémiques, ce qui suggère que les adamantoblastes sont plus sensibles à l'action toxique du fluor que les odontoblastes et les ostéoblastes, et que les doses de fluor, qui provoquent les lésions de l'émail humain, sont vraisemblablement trop faibles pour causer des dommages à l'os et à la dentine. Dans le darmous tout se passe donc comme si l'homme était soumis à des doses très élevées de fluorures, ou à l'action surajoutée à celle du fluor, d'un autre élément toxique exaltant sa toxicité.

**C. - La pigmentation de l'émail,** qui affecte les espaces interprismatiques, n'a pas été identifiée. Pour certains, il s'agit d'une coloration exogène : Mac Kay y a mis en évidence la présence de manganèse et Wohing celle de fer. Elle apparait cependant, cliniquement et histologiquement, comparable à la coloration des caries sèches (41) et s'atténue par l'action des oxydants. Ce ne peut donc être qu'un composé organique, vraisemblablement un pigment de type mélanine, puisqu'il est surtout abondant sur la face externe des incisives supérieures et s'accentue avec le temps : on sait que ces pigments que l'on trouve à l'état normal en différents points de l'organisme (peau, choroïde) augmentent sous l'influence des rayons ultra-violets.

Ces colorations de la matière organique de l'émail traduisent donc la dégradation du réseau fibrillaire interprismatique observée en lumière polarisante, et ne présentent aucun caractère spécifique. Elles suggèrent que :

— les lésions légères de l'émail correspondent à une faible protéolyse de la trame organique.

— les lésions sévères, caractérisées par une coloration évolutive et la perte des cristallites minéraux, sont consécutives à une véritable désintégration protéolytique.

— l'invulnérabilité des dents adultes est due à la maturation post-éruptive de l'émail, par kératinisation.

**CONCLUSIONS :**

L'examen histologique des altérations de l'émail des dents atteintes du darmous sont peu caractéristiques. Par contre, l'extension des lésions à la dentine et à l'os alvéolaire suggère une fluorose très sévère déterminée par de fortes doses de fluorures ou par l'action d'un facteur exaltant la toxicité du fluor.

L'accentuation de la coloration des lésions sévères paraît traduire une protéolyse évolutive.

## CHAPITRE 3 — LES DONNEES CHIMIQUES

A. - **Chez l'homme**, des résultats très récents (1970) de dosages de fluor dans les couches superficielles de l'émail montrent que le taux de fluor, des dents darmousées, est 5 fois plus élevé que celui des dents provenant de régions Européennes pauvres en fluor (1).

B. - **Chez un animal darmousé,** ayant des dystrophies dentaires et des exostoses du maxillaire, Charnot A. (14) trouve dans les dents un taux de fluor doublé, et dans les maxillaires des quantités 40 fois plus élevées que celles trouvées chez l'animal sain. Il observe que dans les autres organes le taux de fluor est peu modifié.

**CONCLUSIONS :**

Le fluor signe sa toxicité par sa présence en quantité anormalement élevée, et cette quantité apparaît d'autant plus importante que le tissu atteint est plus touché. Terminologiquement, le darmous est donc une fluorose, mais ses manifestations, du moins chez l'homme, apparaissent bien différentes et plus sévères. Il faut donc admettre l'action d'autres facteurs dans la genèse de l'endémie.

Or, notre étude clinique et histologique montre que les lésions dentaires du darmous sont des stigmates dystrophiques, qui témoignent d'un trouble du processus de minéralisation des follicules, et non d'un simple dépôt de composés fluorés. Les facteurs qui aggravent les perturbations de ce mécanisme sont donc des facteurs dysplasiants généraux. La similitude des manifestations dans le darmous et la géophagie suggèrent l'action d'un élément toxique minéral, mais la nature des manifestations associées (carie-gingivite) suggère un facteur carentiel.

## CHAPITRE 4. — LES DONNEES STATISTIQUES

Notre enquête a porté sur les enfants scolarisés en zone endémique. L'éducation étant mixte, nous avons examiné pratiquement autant de filles que de garçons, sans noter de différence dans les manifestations du darmous, en fonction du sexe.

### A. - En milieu rural marocain

— Dans un groupe scolaire, 72 élèves sur 76 présentaient des lésions dentaires dystrophiques, d'intensité moyenne ou sévère, presque toujours associées à des lésions gingivales de type congestif hypertrophique. Les 4 enfants indemnes vivaient depuis peu dans le secteur, et seulement 15 enfants, parmi les plus jeunes, ne présentaient pas de carie dentaire. Donc pratiquement 100 % des élèves de ce groupe étaient atteints de darmous et 80 % d'entre eux avaient des caries multiples.

— Dans l'ensemble du secteur scolaire, sur 524 élèves examinés, seulement 38 ne présentaient pas de lésions dentaires. L'intensité des lésions s'est révélée plus diversifiée que précédemment, et nous avons pu constater que la diminution de la fréquence des gingivites et du pourcentage de carie était parallèle à l'intensité moindre des lésions de l'émail. Ainsi, dans un secteur rural très étendu, 92,7 % des élèves étaient atteints de darmous et 70 % présentaient de nombreuses caries.

### B. - En milieu ouvrier marocain

Sur 870 enfants examinés dans le centre phosphatier de Kouribga, 720 (soit 82,7 %) avaient des lésions dystrophiques, et 620 (soit 66 %) des caries multiples.

### C. - En milieu social marocain aisé.

Le contraste apparaît frappant. 12 enfants seulement sur 66 présentaient des lésions dystrophiques légères, 4 des lésions plus sévères et seulement 25 (soit 40 %) des caries de quelques dents.

### D. - En milieu Européen

Nous n'avons jamais observé de lésions du darmous, dans les villes ou dans les campagnes.

### CONCLUSIONS :

Cette étude nous a permis d'observer que la fréquence des caries et des lésions gingivales était proportionnelle à l'intensité des lésions de l'émail.

Elle montre surtout que le darmous n'atteint jamais les enfants européens, mais pratiquement tous les enfants marocains, nés ou arrivés jeunes en zone endémique, de façon pourtant très différente selon leur milieu social.

Les manifestations du darmous apparaissent ainsi en relation avec le mode de vie et le comportement alimentaire.

## CHAPITRE 5. — LES DONNEES EXPERIMENTALES

Dès 1932, le vétérinaire Velu (87) observe la superposition, sensiblement parfaite, des aires endémiques aux zones d'épandage des phosphates sedimentaires, puis reproduit expérimentalement le darmous, en ajoutant des phosphates à la ration alimentaire de moutons. Les manifestations présentent de telles analogies avec celles déterminées par l'ingestion de dérivés fluorés qu'il assimile le darmous à une fluorose. La coïncidence de ces anomalies chez l'homme et l'animal lui permet de croire que l'eau de boisson est le vecteur du fluor commun aux deux espèces.

Effectivement, en 1950, Charnot A. (17) détermine que l'eau des régions endémiques contient du fluorure de calcium, et retrouve dans les os, les dents et les phanères d'animaux darmousés, des taux de fluor très élevés qui attestent une fluorose. Mais il ne peut cependant reproduire expérimentalement les lésions dentaires du darmous chez des moutons, en les abreuvant depuis le sevrage, avec des eaux saturées en fluorure de calcium. Il rejette donc une étiologie hydrique et incrimine un apport beaucoup plus considérable du métalloïde, par les boues des eaux troubles, les poussières recouvrant les végétaux et la terre ingérée par l'animal, durant le pacage. Cependant, après une vaste étude toxicologique, il constate que les lésions du darmous sont toujours différentes et plus sévères que celles de la fluorose. Il suggère ainsi que d'autres composants des phosphates naturels modifient et exaltent la toxicité du fluorure de calcium et déterminent des manifestations plus complexes.

### CONCLUSIONS :

Le darmous animal paraît donc être une telluropathie plus ou moins complexe selon les minéraux associés ou ingérés en même temps que le fluor. Mais l'étiologie du darmous humain demeure bien imprécise. On peut notamment se demander si la triade : dysplasie, carie, gingivite, est aussi une manifestation de fluorose aggravée par l'absorption d'autres éléments minéraux, ou s'il existe des facteurs spécifiques au jeune enfant comme le suggèrent les conclusions de notre enquête statistique.

## CHAPITRE 6 — LES DONNEES ETIOLOGIQUES

### A. - LES ZONES ENDEMIQUES :

Ces zones apparaissent exactement superposées aux régions d'exploitation phosphatières : les facteurs toxiques sont donc des éléments des phosphates naturels, et la coïncidence des lésions, chez l'homme et l'animal, suggère un vecteur commun, vraisemblablement l'eau de boisson. L'étude des sédiments et des eaux de ces régions doit ainsi permettre de préciser les facteurs étiologiques.

#### I. - Les phosphates sédimentaires :

Les gisements de phosphates marocains sont extrêmement abondants et dispersés sur toute l'étendue du territoire, mais deux bassins sont seuls en exploitation, qui sont les zones d'endémie :

— celui des Oulad Abdoun, plateau de Kouribga,
— celui des Ganntours, plateau de Youssoufia.

a) **Etude géologique** :

Le faciès phosphaté des deux gisements se présente sous forme d'une alternance de couches superposées, de phosphates sableux, de calcaires phosphatés et de formations siliceuses (53). Ces couches phosphatées, d'une épaisseur de 2 à 5 mètres, affleurent rarement (Sidi Daoudi), mais sont généralement enfouies à plus de 70 mètres de profondeur et situées sous le niveau hydrostatique (12). Il existe cependant de nombreuses poches superficielles de phosphates sableux, à fond argileux, donc imperméable.

b) **Etude minéralogique** :

Le minerai marocain se présente sous forme de petites sphérules, de phosphate tricalcique cristallisé dans le système des apatites, que l'on désigne sous le nom de pseudoolithes, noyées dans un ciment de sable fin et très humide (14 à 16 % d'eau), comportant des inclusions diverses : matières organiques, fluor, chlore, fer et alumine (79).

**Microscopiquement,** les cristaux de phosphate tricalcique sont différents selon les couches sédimentaires :

— dans les couches de phosphates sableux, les plus riches en phosphate de chaux et seuls exploités, le centre des pseudoolithes est occupé par un élément de quartz (endoquartz) ou par un cristal de zircon, qui montre que, durant la phosphatogénèse, ces pseudoolithes se sont constitués par précipitation phosphocalcique autour d'un nucléus de silicium. Le ciment est constitué par une très mince pellicule argileuse (exoquartz) qui entoure chaque grain de phosphate apatitique.

— dans les couches de calcaires phosphatés, à faible teneur en phosphate de chaux, le centre des pseudoolithes est occupé par un cristal de calcite (endocalcite) qui montre qu'ils se sont constitués par phosphatisation autour d'un nucléus calcaire. Le ciment qui lie ces pseudoolithes est alors constitué de calcite cristallisée (exocalcite).

— dans les couches de silex phosphatés régulièrement stratifiés entre les couches calcaires et phosphatées, on trouve surtout des lits de rognons de silex entourés d'une gangue de phosphate tricalcique.

— il existe enfin un minerai très particulier, de découverte récente, connu sous le nom de phosphate Podzolisé. Il s'agit d'un minerai normal, lessivé par les eaux de ruissellement qui ont entraîné les éléments solubles, ne laissant en place que du phosphate de chaux presque pur.

**Chimiquement,** les sédiments marocains ont une composition variable, selon les gisements, et selon les couches d'un même gisement. Les analyses chimiques, des phosphates exploités. font apparaître des teneurs très différentes en phosphate de chaux et autres minéraux associés :

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| — Phosphate tricalcique | 70 | à | 85 | % |
| — Matières siliceuses (en Si 02) | 2 | à | 4,5 | % |
| — Fluor élément | 2 | à | 3 | % |
| — Oxyde de fer | 0,2 | à | 0,3 | % |
| — Alumine (Al2 03) | 0,5 | à | 0,15 | % |
| — Chlore (Cl) | 0,01 | à | 0,05 | % |
| — Magnésie (en Mg0) | 0,15 | à | 0,30 | % |

Notons l'abondance du fluor et de la silice, seuls éléments retrouvés dans les phosphates à des taux anormalement élevés.

c) **Les conditions d'exploitation** :

Le minerai est le plus souvent exploité par puits profonds, sauf au niveau des zones d'affleurement où l'extraction se fait à ciel ouvert. Une partie du minerai est enrichie par calcination des éléments organiques, l'autre seulement déshydratée par séchage au four.

**CONCLUSIONS** :

Les phosphates marocains sont composés de phosphate de chaux apatitique associé à divers minéraux, dont les plus abondants sont le fluor et le silicium.

Le contact avec ces sédiments profondément enfouis est extrêmement rare, sauf au niveau des exploitations minières et industrielles. L'extraction disperse les phosphates, sous forme pulvérulente, plus ou moins largement selon les conditions climatiques. Mais il a été prouvé que la corrosion rapide des fours de calcination et de séchage était dûe à la formation de composés fluorés : acide fluorhydrique ou fluo-silicique. Le traitement industriel des phosphates entraîne donc la libération dans l'atmosphère des éléments volatils, et notamment du fluor, qui peuvent ainsi être distribués sur de vastes étendues.

La présence de couches imperméables dans le sous-sol suggère que les variations d'intensité des manifestations selon les secteurs sont fonction de ces conditions géologiques particulières, et que le vecteur hydraulique est un facteur de diffusion supplémentaire.

2. - **Les Eaux des zones phosphatières.**

Les zones phosphatières marocaines sont des plateaux arides. Un seul fleuve, l'Oum er R'bia, ne fait que longer la bordure sud du plateau de Kouribga, et son taux de fluor, comme celui de tous les fleuves du Maroc, est extrêmement bas : 0,15 ppm. Les recettes d'exploitation sont donc alimentées par des captages profonds, et les douars de la campagne, par des puits communautaires.

a) **Les eaux de la nappe phréatique profonde** sont fortement minéralisées, très calciques et magnésiennes (35), et leur concentration en fluor inférieure à 1 ppm, donc en dessous de la concentration optimale utilisée en Suisse et en Amérique pour la fluoruration des eaux de boisson : (1,5 ppm). Encore faut-il tenir compte, dans le comportement physiologique des eaux fluorées, de la capacité d'ionisation du sel dissous, qui est fonction de sa solubilité et du milieu dans lequel il se trouve (43). Charnot A. (13) a prouvé, par filtration à travers un échantillon de phosphates naturels, que le fluor se trouve dans ces eaux sous forme de fluorure de calcium particulièrement peu soluble (18,3 ppm). Par ailleurs Fedman (33) a montré que les ions F - étaient plus ou moins combinés avec d'autres éléments de l'eau, en fonction de son degré de dureté.

et déterminé que le calcium retenait 2,8 % du fluor et le magnésium 28 %. Selon ces données, les eaux dures de la nappe phréatique marocaine apparaissent nettement hypofluorées et ne peuvent manifester aucune action physiologique.

b) **Les eaux de ruissellement** alimentent la nappe phréatique, comme les puits de la campagne et les mares où s'abreuve le bétail, sans entraîner d'éléments des couches phosphatées situées généralement à un niveau inférieur. Pourtant, à certains endroits, ces eaux lessivent les phosphates Podzolisés ou s'infiltrent dans des poches superficielles de phosphates, à fond imperméable. Ainsi s'explique que dans certains puits peu profonds, le taux de fluor retrouvé atteint parfois 7,6 ppm, (soit 15 ppm exprimé en fluorure de calcium), ce qui correspond approximativement à la solubilité de ce sel dans l'eau distillée (18,3 ppm). Mais le taux de matières siliceuses dissoutes s'avère aussi très élevé (35 à 50 ppm), et l'aspect trouble de ces eaux suggère en outre, un pourcentage énorme de silice colloïdale en suspension.

**CONCLUSIONS :**

Dans les zones endémiques, les eaux des puits peu profonds de la campagne présentent un taux de fluor très élevé, sous forme de fluorure de calcium, et sont également très chargées en silicium. Nous retrouvons dans ces eaux l'association fluor-silice rencontrée dans les phosphates.

B. - **LES MANIFESTATIONS ENDEMIQUES** ne sont cependant pas identiques chez l'homme et l'animal. Une étude comparative permet d'observer certaines similitudes et des particularités propres à chaque espèce.

I. - **Similitudes :**

— Seule la denture permanente présente les stigmates dystrophiques du darmous, les dents temporaires étant presque toujours normales. Tout se passe donc comme si, dans la vie embryonnaire et lors de l'allaitement, elles étaient protégées du facteur dystrophiant par la barrière placentaire et les acinis des glandes mammaires. Ce facteur est donc vraisemblablement un élément toxique qui perturbe le mécanisme de calcification des follicules, après le sevrage.

— L'intensité des manifestations est très variable selon les secteurs d'une même région endémique. De larges surfaces se révèlent saines pour le parcours du bétail, d'autres très toxiques. Chez l'homme également les lésions sont plus ou moins accentuées selon les zones d'habitat, mais toujours plus sévères en milieu rural. Le toxique n'est donc pas uniformément réparti, et paraît commun aux deux espèces.

— L'intensité des manifestations est également très variable selon les conditions climatiques. La recrudescence estivale de l'endémie implique une augmentation de la diffusion du toxique en saison sèche, qui, dans ces zones arides, ne peut guère dépendre d'un vecteur hydraulique. Il semble par contre que l'on puisse incriminer l'érosion des vents desséchants de l'été (sirocco), qui véhiculent des poussières toxiques et les accumulent en quantités variables selon le relief et l'inclination du terrain. Non seulement le toxique, mais le vecteur de ce toxique apparaît aussi commun aux deux espèces.

— Les manifestations sont bien différentes et toujours plus sévères que celles de la fluorose, malgré certaines similitudes. Le fluor n'est donc pas seul en cause et d'autres composants des phosphates exaltent sa toxicité ou modifient son comportement biologique. Le facteur causal est donc un mélange d'éléments toxiques commun à l'homme et à l'animal.

2. - **Particularités :**

a) **Chez l'animal,** le darmous n'atteint que les herbivores et se manifeste par des troubles très sévères qui entraînent la mort si l'animal n'est pas transporté hors de la zone contaminée :

— l'herbivore est donc en contact permanent et massif, avec l'élément toxique.

— l'immunité des carnivores permet d'affirmer que l'eau, consommée par les deux espèces, ne peut être qu'un vecteur secondaire que l'on ne peut totalement rejeter puisque le carnivore ingère beaucoup moins d'eau que l'herbivore. Par contre les végétaux peuvent sûrement être incriminés, tant pour leur constitution propre, puisque l'on sait qu'ils sont autotrophes, donc capables d'assimiler directement les éléments minéraux des terres de culture, que pour les poussières qui les recouvrent en abondance durant la période sèche. On peut encore incriminer l'apport de terre absorbée par l'herbivore en broutant une herbe parcimonieuse sur des sols pulvérulents.

b) **Chez l'homme,** le darmous n'atteint que le jeune enfant marocain, durant la période de calcification de sa denture permanente, et se manifeste de façon très différente selon le milieu social :

— l'immunité de l'adulte révèle la réceptivité du jeune organisme durant le premier âge, et prouve que le toxique n'est pas à la portée de l'homme en quantité suffisante pour que son action cumulative engendre des troubles sévères.

— l'immunité des Européens prouve qu'ils ne sont pas en contact avec le toxique, du fait d'un mode de vie et d'un comportement alimentaire très différents, ou que l'action du toxique ne s'exerce que sur un terrain prédisposé.

— l'exaltation des manifestations dans les milieux les plus déshérités, comme la nature des lésions associées (carie. gingivite) affirme l'importance de facteurs nutritionnels.

**CONCLUSIONS :**

Les manifestations endémiques sont donc consécutives à l'action de plusieurs éléments toxiques, absorbés en grande quantité et de façon continuelle par les herbivores ; seulement durant le premier âge, par les enfants marocains, et à dose très faible ne déterminant de lésions que sur un organisme prédisposé.

## CHAPITRE 7. — LES DONNEES PATHOGENIQUES

A. - **Le rôle des phosphates sédimentaires** est manifeste, puisqu'ils déterminent expérimentalement les manifestations du darmous chez l'animal. Ils sont dispersés par l'érosion éolienne sous forme de poussières, puis diffusés par les eaux de ruissellement. Les phosphates naturels ne sont donc pas absorbés à l'état brut, ce qu'interdit d'ailleurs leur goût désagréable et leur odeur nauséabonde, mais associés à d'autres particules minérales en proportion variable selon les secteurs et les conditions climatiques. Les variations d'intensité des manifestations endémiques apparaissent ainsi fonction de la composition différente du mélange ingéré. L'abondance du fluor et du silicium dans les sédiments et les eaux, suggère que ce mélange est constitué de phosphate tricalcique plus ou moins enrichi en éléments solubles : fluorure de calcium et silicium.

B. - **Le rôle du fluor des eaux de consommation** est définitivement écarté par l'expérimentation puisque l'on ne peut reproduire les lésions dentaires du darmous avec des eaux claires saturées en fluorure de calcium. Mais les eaux troubles des puits de la campagne apparaissent non seulement riches en fluor, mais surchargées en silicium. Cette association de fluorure de calcium et de silicium peut être responsable de l'exaltation des manifestations en zone rurale.

C. - **Le rôle du comportement alimentaire.**

Le régime alimentaire des marocains est très différent selon la classe sociale (84) :

— **en milieu rural** le plus pauvre, l'alimentation se compose de féculents, de fruits secs, de pain d'orge et de thé à la menthe très sucré.

— **en milieu ouvrier,** le pouvoir d'achat plus élevé permet une alimentation plus riche en protéines animales, mais la consommation d'œufs, de fruits et de légumes demeure réduite, celle de poisson inexistante. Ce régime apparaît riche en graisses et glucides, avec un apport protéinique plus marqué, mais nettement hypocalcique et hypophosphoré.

— **la classe bourgeoise** a une alimentation beaucoup plus variée mais toujours très riche en graisses et glucides. Le thé que l'on a incriminé comme facteur de darmous, pour sa teneur élevée en fluor, et qui est l'objet d'une extraordinaire consommation, paraît surtout apporter beaucoup de sucre à l'organisme et retentir sur l'équilibre neuro-végétatif des individus.

Nous observons donc que le régime alimentaire de la population marocaine dans son ensemble, est mal équilibré par rapport aux standards Européens, et se caractérise par :

— l'insuffisance de la ration calorique ;
— la part très élevée réservée aux glucides, dans la ration calorique ;
— le grand déficit en protéines, surtout animales ;
— la faible teneur en vitamines ;
— enfin une certaine monotonie susceptible d'entraîner inappétence et anorexie.

Ce schéma semble bien correspondre à l'état de malnutrition que l'on observe chez un grand nombre d'enfants, à l'âge scolaire, principalement ceux des centres ruraux et des milieux les plus déshérités des villes. Ils présentent couramment : maigreur, anorexie, retard de croissance staturo-pondérale et de développement, signant une sous-alimentation calorique, une malnutrition protidique et polyvitaminique. S'il ne semble pas exister d'avitaminose caractérisée, nous avons cependant été frappés par le grand nombre de gingivites, de type scorbutique, observé en milieu scolaire. La

plupart des enfants marocains vivent donc en état de fragile équilibre nutritionnel, qu'un épisode relativement minime, tel qu'une fièvre éruptive banale, une intoxication alimentaire, des troubles du transit... suffit à rompre. Apparemment indemnes d'affection spécifique, la résistance de ces enfants aux infections comme aux intoxications est vraisemblablement très atténuée. On peut donc penser que la sensibilité au darmous est la conséquence pathologique d'un déséquilibre nutritionnel, comme semble le prouver, d'une part, l'exaltation des manifestations endémiques en milieu le plus malnutri, mais surtout l'immunité des Européens nourris selon les principes de la diététique occidentale.

### D. - Rôle de l'allaitement et du sevrage

Les stigmates dentaires dystrophiques signent une perturbation qui correspond chronologiquement à la période de l'allaitement et au moment critique du sevrage.

Or, il est habituel au Maroc de nourrir l'enfant au sein jusque vers 2 à 3 ans. Cette longue période d'allaitement conjuguée à la répétition de grossesses très rapprochées, entraîne chez la mère marocaine malnutrie, un déficit calcique et une carence martiale :

— Ses besoins calciques considérablement accrus, ne paraîssent effectivement pas satisfaits par le régime alimentaire. La consommation de pain très grossier apporte un excès d'acide phytique qui contrarie l'absorption calcique par formation de phytates insolubles ; la haute teneur en lipides de la ration entraîne un excès d'acides gras et la formation de savons calciques également insolubles. L'apport calcique déjà faible paraît donc encore aggravé de malabsorption. Mais les pertes dûes à un état gravide permanent sont considérables. Nous observons donc un bilan très déficitaire et les syndromes ostéomalaciques sont d'ailleurs relativement fréquents.

— Ses besoins en fer augmentent aussi au cours de la grossesse et durant l'allaitement (67). Ce fer est réservé au fœtus, à la formation du placenta et à l'augmentation de la masse sanguine de la mère. Dans des conditions normales, ces besoins accrus sont relativement compensés, quoiqu'il ne soit pas rare durant les derniers mois d'une grossesse normale, d'observer une certaine anémie sidéropénique physiologique (constitution du stock fœtal) (4). Mais la multiplicité des grossesses à courts intervalles est un facteur de carence martiale.

La mère marocaine présente donc un état polycarentiel qui peut être préjudiciable au nourrisson. Nous savons cependant que les besoins calciques considérables nécessaires à sa croissance, peuvent être satisfaits pendant une certaine période, au détriment de la réserve maternelle (29). De même le stock de fer dont il hérite à la naissance est suffisant pour assurer ses besoins des premiers mois, même en cas d'hyposidérémie maternelle et à son détriment, comme s'il existait une priorité du fœtus sur la mère. Mais dans le renouvellement de ce stock, la diététique apparaît essentielle : le lait maternel contient en effet très peu de fer (11), de plus, il inhibe son ionisation en neutralisant l'acidité gastrique déjà faible durant les premiers mois de la vie. L'enfant nourri exclusivement au sein pendant longtemps est donc menacé d'une anémie ferriprive, dès qu'il a utilisé ses réserves, vers le 6ème mois (9).

Le nourrisson apparaît ainsi en équilibre nutritionnel instable que l'apport d'aliments devrait compenser. Or le sevrage en milieu marocain ne connaît pas cette étape provisoire où l'administration de bouillies et de purées prepare à l'alimentation plus variée du second âge. Du sein, l'enfant passe au couscous, au pain d'orge et au thé à la menthe très sucré. Cette ignorance des principes fondamentaux de la diététique infantile ne peut qu'aggraver de malabsorptions le déficit d'apport minéral du lait maternel et paraît responsable des signes de malnutrition que présente une partie notable des nourrissons (57).

**E. - Rôle de l'habitat et de la géophagie.**

L'habitat rural marocain est aussi un facteur exaltant l'état pluricarentiel réalisé par les erreurs diététiques du jeune âge. Fait de huttes, de tentes ou de pisé, au sol de terre battue, il place nécessairement l'enfant en contact étroit avec le milieu naturel environnant. En l'absence de toute notion d'hygiène élémentaire, associée à la surveillance peu active d'une trop nombreuse progéniture, l'enfant se trouve ainsi dans les conditions les plus favorables pour mettre à la bouche tout ce qui se présente à portée de main : la terre, le torchis des murs.

La géophagie est donc particulièrement fréquente chez l'enfant marocain (56). Il semble que, au début, il mange de la terre comme il suce son pouce, puis chez certains succède sans doute une perversion du goût, un géotropisme, qui peut devenir un état de besoin. Pour la plupart cette manie disparaît vers 9 à 10 ans, l'enfant prenant conscience de l'anomalie et paraissant manifester une certaine honte. Il faut cependant remarquer que cette manie apparaît chez l'enfant, au moment du sevrage, et se retrouve curieusement chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement. Cette constatation suggère une relation entre l'apparition du géophagisme et l'accroissement des besoins d'apport minéral. Chez l'enfant notamment, la similitude avec le pica de l'animal est évidente, il ingère tout ce qui se présente : terre, détritus, pierres ou sable et fréquemment l'enduit des murs recouverts de lait de chaux. Les cas les plus caractérisés peuvent donc apparaître comme la correction instinctive d'une carence (56) ; mais il s'agit le plus souvent d'une manie du tout jeune âge, dont les conséquences évidentes ne peuvent être qu'une aggravation du déficit minéral. Les argiles souvent ingérées, réalisent vraisemblablement un plâtrage du tube digestif gênant l'assimilation des vitamines et des sels minéraux. Il est encore plus évident que la présence de terre formant volume inerte, créé au niveau des muqueuses digestives des troubles de l'assimilation.

Mais outre ces facteurs carentiels du géophagisme, les facteurs parasitaires et toxiques ne sont pas à négliger comme causes d'hypoplasies. L'absorption de terre souillée entraîne inévitablement l'absorption d'œufs de parasites intestinaux variés : ascaris, tricocéphale, oxyure ou amibes dysentériques. Il est certain que les parasitoses et les toxi-infections intestinales ont une influence déterminante sur l'état de nutrition et ne peuvent qu'aggraver les malabsorptions.

Le tableau clinique de l'enfant géophage est cependant d'installation très progressive et se traduit dans les cas très caractérisés par :

— un teint gris terne ;

— des dystrophies de l'émail associées à des caries nombreuses et à des lésions gingivales congestives :

— un certain retard staturo-pondéral ;

— un abdomen dur, saillant, ballonné ;

— des troubles digestifs ;

— une splénomégalie constante, une hépatomégalie fréquente, une anémie parfois considérable.

Mais nous avons vu qu'il s'agissait le plus souvent d'une manie infantile, d'installation très précoce et vite abandonnée. La symptomatologie de ces états passagers est donc souvent très frustre et se manifeste essentiellement par la triade : dysplasie, carie, gingivite, qui traduit des perturbations précoces et fugaces du métabolisme minéral.

## CONCLUSIONS ETIOLOGIQUES

**Le darmous animal** est une telluropathie endémique consécutive à l'absorption massive et continuelle, par les herbivores, des poussières recouvrant les végétaux, de la boue des mares et de la terre prélevée durant le pacage.

L'élément toxique apporté par ces différents vecteurs est un mélange de phosphate tricalcique, de fluorure de calcium et de silice. Nous avons mis en évidence le rôle essentiel du fluorure de calcium dans la genèse de l'endémie que l'on peut donc rapporter à une fluorose calcique. Cependant les manifestations, bien différentes et plus sévères que celles de la fluorose, impliquent l'action conjuguée des autres composants du mélange ingéré.

**L'endémie humaine** est aussi une manifestation de telluropathie. L'habitat marocain, l'absence d'hygiène et le manque de surveillance favorisent les tendances à la géophagie des jeunes enfants et les mettent ainsi en contact avec les mêmes éléments toxiques que les herbivores, mais de façon seulement transitoire et à dose faible. Il s'agit cependant d'une forme complexe de la fluorose dans laquelle interviennent des facteurs nutritionnels et d'autes éléments que le fluor :

— des facteurs nutritionnels, car l'endémie n'atteint que les enfants des milieux les plus deshérités, qui présentent un terrain de moindre résistance aux intoxications.

— d'autres éléments que le fluor, puisque les manifestations sont bien différentes et plus sévères que celles de la fluorose. et vraisemblablement des éléments minéraux puisqu'elles sont comparables à celles du géophagisme.

Le darmous, tant chez l'homme que chez l'animal, apparaît donc comme une manifestation de fluorose calcique modifiée et aggravée par l'ingestion simultanée de phosphate de chaux et de silice. Pour le vérifier nous nous proposons tout d'abord de préciser expérimentalement la toxicité du fluorure de calcium par rapport à celle du fluorure de sodium plus soluble. Puis nous étudierons les manifestations de l'intoxication fluorée calcique et l'action des minéraux qui apparaissent constamment juxtaposés au fluor en zone endémique.

*
**

DEUXIEME PARTIE

# LE FLUOR

## Etude des manifestations de l'intoxication aigüe expérimentale

## CHAPITRE I. - LE FLUOR

Le fluor appartient avec le chlore, le brome et l'iode à la famille des halogènes. Il se caractérise essentiellement par son extrême profusion, occupant la 17ème place des corps simples constituants de l'écorce terrestre. Ce métalloïde est donc plus répandu que le calcium et le chlore. Mais il possède aussi une extraordinaire réactivité chimique, telle qu'on ne le rencontre jamais à l'état libre, mais toujours associé :

**Dans le règne minéral** le fluor se présente le plus fréquemment sous forme de deux minerais très peu solubles, en combinaison avec des métaux :

— Fluorure de calcium ou fluorine (F2Ca)

— Fluoroaluminate de sodium ou Cryolithe (F6 Al2 6FNa)

Mais il se trouve parfois combiné à ces métaux sous des formes plus complexes (fluosilicates, fluoarséniates, fluovanadates, etc...). Retenons surtout que les fluorures forment avec les cations alcalino-terreux des sels très peu solubles (F2Ca = 18,3 mg/litre) ; au contraire, les sels alcalins sont beaucoup plus solubles (FNa = 4210 mg/litre) donc plus ionisables et plus toxiques.

**Dans le règne animal** sa présence est constante à l'état de traces comme beaucoup d'autres oligo-éléments. Certains d'entre eux (fer, cuivre, zinc, manganèse, magnésium, etc...) sont reconnus comme indispensables dans la nutrition animale, par leur action vitale sur les processus enzymatiques de la vie cellulaire. Leur carence entraîne donc des perturbations métaboliques qui retentissent sur la croissance et l'homéostasie. Le fluor ne semble pas répondre à ce critère d'essentialité (76) : sa carence totale, difficile à réaliser étant donné son extrême profusion, n'apparaît entrainer aucun trouble (32), la preuve de son utilité physiologique n'a donc jamais été faite - (63). Par contre, la mise en évidence des fluoroses a prouvé qu'il manifestait une activité biologique toxique. Le fluor n'est donc parfaitement toléré qu'à l'état de traces et semble alors jouer un rôle dans la prévention de la carie dentaire ; Dean a en effet établi statistiquement que la fréquence des caries était moindre en zone d'endémie fluorée, qu'en zone hypofluorée.

Depuis, la fluoration artificielle des eaux de consommation a largement été utilisée, sous forme de sels solubles, malgré la marge qui apparaît extrêmement réduite, entre le taux bénéfique (1,5 ppm) et celui responsable de lésions dystrophiques (2 ppm) (87).

Mais, en zone phosphatée marocaine, les eaux nettement hypofluorées des villes comme celles de la campagne, saturées en fluorure de calcium (7 ppm), ne sont responsables ni de manifestations dystrophiques, ni d'action anti-cariogène. Le comportement biologique des fluorures alcalino-terreux apparaît donc bien différent, ce que nous nous proposons de préciser par intoxication aigüe expérimentale.

## CHAPITRE 2. - ETUDE COMPARATIVE DES MANIFESTATIONS DE L'INTOXICATION AIGUE EXPERIMENTALE AU FLUORURE DE SODIUM ET AU FLUORURE DE CALCIUM

### A. - PAR VOIE DIGESTIVE (TUBAGE GASTRIQUE)

#### a) Au fluorure de sodium

**Dose** : 2 ml d'une solution aqueuse de FNa. de façon à injecter 1000 mg de FNa par kg de poids vif.

**Clinique** :

— immédiatement se manifeste une agitation intense, paraissant traduire des douleurs gastriques violentes ;
— puis apparaissent des phénomènes respiratoires de type dyspnée, qui rapidement prennent un caractère dramatique. L'animal, totalement prostré, est soudain pris de convulsions violentes et généralisées. avec spasmes cloniques et toniques.
— On observe alors un relâchement des sphincters, l'émission de diarrhée profuse avec des traces sanguinolentes.
— la mort survient à la 8ème heure.

**Biologie** : (Prélèvement effectué à la 8ème heure) ;

— calcémie normale,
— phosphorémie normale,
— hypomagnésémie majeure (42 %),
— hyperglycémie accentuée (3,5 g) dextrotest,
— temps de coagulation : 18 minutes.

**Autopsie** :

— importante congestion de toute la muqueuse gastrique et duodénale,
— ulcérations au niveau du fundus,
— légère congestion hépatique,
— reins hémorragiques.

#### b) Au fluorure de calcium

**Dose** : 2 ml d'une solution aqueuse de F2Ca de façon à injecter 1000 mg de F2Ca par kg de poids vif.

**Clinique** :

— le lapin présente quelques signes mineurs d'agitation, puis s'étend paraissant légèrement abattu,
— une légère dyspnée apparaît, mais vite dissipée,
— très rapidement l'animal manifeste une certaine soif puis s'alimente normalement.

**Biologie** : (prélèvement effectué à la 8ème heure) ;

— calcémie normale,
— phosphorémie normale,
— temps de coagulation normal,
— légère hypomagnésémie 10 %,
— glycémie 2 g (dextrotest).

**Autopsie** (sur lapin abattu à la 8ème heure),

— légère gastrite congestive du fundus,
— foie normal,
— reins normaux.

**CONCLUSIONS** :

Nous observons donc que par voie digestive les sels alcalins et alcalino-terreux absorbés à dose massive, ont une action sensiblement parallèle, mais bien différente :

— **les premiers symptômes sont d'ordre digestif,** par action locale des fluorures sur la paroi gastrique, caractérisée par :
  — des ulcérations étendues au FNa,
  — une simple congestion localisée au F2Ca,

— **puis apparaît une atteinte de l'état général,**
  — troubles respiratoires très accentués au FNa,
  — **très légère dyspnée au F2Ca,**

— **enfin se manifeste une atteinte du système nerveux central :**
  — véritable prostration, suivie de mort rapide au FNa,
  — abattement léger et très fugace au F2Ca.

— **Des troubles neuro-musculaires tétaniformes** n'apparaissent que sous l'action du FNa.

Ainsi, sous forme de sel soluble, l'ion fluor entraîne un tableau d'intoxication aigüe rapidement mortelle, qui prouve une absorption rapide et massive ; au contraire, sous forme de fluorure de calcium, les manifestations sont mineures ce qui laisse supposer que ce sel est peu ou mal absorbé. Tout se passe comme si le volume de HcL gastrique du lapin ne pouvait dissocier qu'une faible fraction de ce sel peu soluble, n'entrainant que des manifestations chroniques.

**PATHOGENIE DE L'INTOXICATION AIGUE**

Sous forme de sel soluble, le fluor manifeste une action très brutale qui se caractérise sur le plan biologique, par :

— Un allongement du temps de coagulation (18 minutes),
— une hypomagnésémie (25 mg/l),
— une hyperglycémie (3,5 g)
et l'autopsie révèle des lésions du tube digestif et une congestion glomérulaire.

L'action anti-coagulante des fluorures est bien connue et utilisée en laboratoire ; mais, in vivo, l'abaissement du calcium plasmatique doit être si important pour rendre le sang incoagulable, qu'il n'existe pas en pathologie de troubles de la coagulation imputables à une hypocalcémie (71). L'hypocoagulabilité que nous observons doit donc traduire un effondrement de l'activité ionique du calcium sanguin masquée par les ions fluor, expliquant les manifestations tétaniformes. De nombreux auteurs ont d'ailleurs constaté cette affinité du fluor pour le calcium biologique : Martin (62) observe qu'une dose intraveineuse de 200 mg de FNa augmente de plus d'une heure le temps de coagulation chez le lapin, et entraine des crises tétaniques. Léone (58) chez des chiens soumis à une dose mortelle de FNa intraveineux, observe des modifications du tracé de l'électrocardiogramme et des signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire qu'il rapporte à une hypocalcémie. Handler (40) note aussi un abaissement rapide du taux de calcium plasmatique, chez des lapins intoxiqués au FNa. Heydrich (44) affirme que du calcium intraveineux retarde la mort de lapins soumis à des doses mortelles de fluoro-silicate. Irving et Nienaber (51) observent aussi qu'un apport élevé de phosphate de chaux protège des rats intoxiqués au FNa, et inversement qu'un régime pauvre en calcium détermine un abaissement du taux de calcium plasmatique et des manifestations tétaniques.

Mais nous avons constaté une chute importante du taux de magnésium sanguin susceptible d'expliquer des manifestations tétaniformes. On a signalé en effet (27) des hypomagnésémies transitoires ou chroniques, qui se revelent par des convulsions très violentes et que l'on a longtemps mis sur le compte d'hypocalcémie. Les rapports entre spasmophilie et déficit en Mg ne sont pas encore élucidés, mais on sait que la carence en magnésium est responsable de convulsions tétaniformes et d'hyperexcitabilité (34).

L'hyperglycémie traduit une perturbation du métabolisme glucidique, soit par action du fluor sur la cellule hepatique, soit par inhibition enzymatique beaucoup plus vraisemblable. Effectivement, on connait les effets réducteurs du fluor sur la glycolyse anaérobie, par inhibition de l'énolase. Warburg et Christian ont démontré que les fluorures déplacent le magnésium activateur de l'enzyme, sous forme d'un complexe de fluoro-phosphate de magnésium et inhibent ainsi l'action enzymatique. Handler (39) puis Berenstein (7) ont aussi rapporté des cas d'hyperglycémie chez des chiens, des lapins et des rats, soumis à des doses sublétales de FNa.

## CONCLUSIONS PATHOGENIQUES

Si ces observations ne permettent pas de préciser exactement le mécanisme de l'empoisonnement au fluor, elles montrent cependant que les effets biologiques majeurs de l'ion F - paraissent liés à son affinité particulière pour le calcium et le magnésium, entrainant une diminution de la concentration ionique de ces éléments d'une grande importance biologique.

— Par affinité pour le magnésium, le fluor paraît bloquer une ou plusieurs étapes de l'oxydation des hydrates de carbone, dont le rôle est capital comme source d'énergie pour la formation d'ATP, et peut ainsi entrainer la mort. En tout cas les phénomènes respiratoires observés cliniquement peuvent être logiquement rapportés à une élévation du taux d'acide lactique avec acidose métabolique.

— Mais le fluor peut aussi entrainer la mort en masquant l'activité ionique du calcium sanguin et des liquides interstitiels. Il est évident qu'une hypocalcémie sévère et brutale, entraine un affaiblissement de la contraction musculaire qui peut tuer par arrêt du cœur, et des altérations de la perméabilité membranaire susceptibles de perturber gravement les échanges métaboliques cellulaires.

— Nous avons enfin constaté cliniquement des diarrhées profuses, vraisemblablement responsables d'une perte considérable d'eau et d'électrolytes qui doit entrainer une sévère diminution du volume sanguin, et à l'autopsie, des lésions de la muqueuse gastrique et intestinale qui ne peuvent qu'aggraver ces pertes, en perturbant le mécanisme de l'absorption.

### B. — **PAR VOIE INTRAPERITONEALE** (injections)

a) **Au fluorure de sodium.**

**Dose** : 5 ml d'une solution aqueuse de FNa de façon à injecter 200 mg de FNa par kg de poids vif.

**Cliniquement** :

— immédiatement se manifeste une agitation très intense accompagnée de cris qui traduisent une vive douleur.

— puis apparaissent des troubles respiratoires de type dyspnée et un état de choc tel que l'animal est incapable de se tenir sur ses pattes.

— le retour à un état normal se caractérise par une soif très intense puis reprise de nourriture.

**Biologie de la 6ème heure.**

— Hyperglycémie légère (2,5 g),
— calcémie normale,
— phosphorémie normale,
— magnésémie normale,
— temps de coagulation 6 minutes.

**Autopsie :**

Ce lapin, abattu le lendemain, présentait une extrême vasodilatation vaisseaux de l'épiploon, avec présence de liquide d'ascite ; une intense congestion du grêle, de couleur lie de vin, avec nombreuses ulcérations de la séreuse.

b) **Au fluorure de calcium**

1) **Dose** : 5 ml d'une solution aqueuse de F2Ca de façon à injecter 200 mg de F2Ca par kg de poids vif,
— aucune manifestation clinique ni biologique.

2) **Dose** : 5 ml d'une solution aqueuse de F2Ca de façon à injecter 500 mg de F2Ca par kg de poids vif,

**Clinique** : légère agitation très fugace ; récupération rapide sans manifestation de polydypsie.

**Biologie** : normale.

3) **Dose** : 5 ml d'une solution aqueuse de F2Ca de façon à injecter 1000 mg de F2Ca par kg de poids vig,

**Clinique** : légère agitation, puis accélération du rythme respiratoire dissipé en moins d'une heure.

**Biologie** : hyperglycémie (2 g)

**Autopsie** :

Ce lapin, abattu le lendemain, montrait une légère vaso-dilatation des vaisseaux de l'épiploon et une certaine congestion du grêle, sans trace d'ulcération.

Par contre, nous avons retrouvé de nombreuses particules de F2Ca, non absorbées.

## PATHOGENIE DE L'INTOXICATION PAR VOIE INTRAPERITONEALE

Il apparaît que par cette voie d'introduction le fluorure de calcium n'est guère solubilisé par la sécrétion visqueuse qui humecte la séreuse péritonéale et n'est donc absorbé que lentement, comme le sont les éléments figurés.

Le fluorure de sodium se révèle beaucoup plus agressif et détermine la réaction habituelle du péritoine, c'est-à-dire un œdème par excrétion massive d'un transudat de liquide d'ascite, qui n'empêche pas cependant qu'intervienne le processus de différentiation qui caractérise l'inflammation aigüe. L'étendue considérable de la muqueuse péritonéale, largement irriguée et richement innervée, explique la rapidité d'apparition des manifestations locales et des troubles métaboliques.

## C. — PAR INJECTIONS SOUS CUTANEES

### a) Au fluorure de sodium

**Dose** : 5 ml d'une solution aqueuse de FNa de façon à injecter 100 mg de FNa par kg de poids vif.

**Clinique** :

— immédiatement se manifeste une violente agitation. le lapin se frotte contre sa cage et cherche à gratter de ses pattes, la zone injectée, ce qui révèle une vive douleur au point d'injection.
— puis apparaît une légère dyspnée,
— en une heure le lapin ne manifeste plus aucun symptôme.

**Biologie** :

— normale.

### b) Au fluorure de calcium

**Dose** : 5 ml d'une solution aqueuse de F2Ca de façon à injecter 500 mg de F2Ca par kg de poids vif.

**Clinique** :

— à dose quintuple de celle utilisée au FNa, nous n'observons aucune manifestation.

**Biologie** :

— normale.

## CONCLUSIONS PATHOGENIQUES

Par voie sous cutanée, l'absorption paraît très mineure, sinon nulle ; seul le FNa manifeste une action locale irritative très caractérisée.

## CHAPITRE 3. — ACTION LOCALE DES FLUORURES INORGANIQUES

Nous avons constamment observé précédemment, une action locale des fluorures, très différentes selon le sel utilisé, et que nous nous proposons de préciser, dans une série d'expériences.

A. — **En injections sous cutanées :**

Nous avons utilisé successivement des sels alcalins et alcalino-terreux aux taux croissants de 5, 10 et 20 mg en solution aqueuse, puis associés à des supports retard (subtosan retard et gel d'agarose) destinés à diminuer l'absorption et exalter l'action locale. Nous avons veillé à ce que toutes ces solutions présentent un PH pratiquement neutre et une équivalence approximative d'osmolarité. Ainsi le polyvinylpyrolidone utilisé en solution aqueuse à 25 %, de PH 4,5 fut tamponné par adjonction d'un citrate à 5 pour 1000

a) **Au Fluorure de sodium,** nous observons à toutes les concentrations et sous toutes les formes utilisées, une action irritative locale entraînant rapidement la formation d'escarres.

b) **Au fluorure de calcium,** nous n'avons jamais observé la moindre irritation ou inflammation locale.

Cette différence apparaît nettement dans une expérimentation faite sur lapin albinos, aux flancs préalablement rasés, auquel nous avons injecté d'un côté, une solution de FNa, de l'autre côté du F2Ca sous forme et de concentration identiques :

— La zone exposée au FNa présente une légère hémorragie au point d'injection. La peau apparaît immédiatement rouge et devient violacée. 3 heures après l'injection une nécrose verdâtre succède à l'hyperhémie. L'extension se fait rapidement vers l'épaule débordant considérablement la zone infiltrée. Au 6ème jour s'élimine un volumineux escarre, laissant une plaie profonde, cernée par une vaste zone parcheminée.

— La zone exposée au F2Ca ne montre aucune réaction, ni aucune modification des téguments.

A l'autopsie au 10ème jour, un côté présente une légère masse indurée, constituée par la masse enkystée de notre F2Ca, l'autre, une cavité intéressant toute l'épaisseur du derme.

B. — **Par tubage gastrique :**

Nous avons observé précédemment des ulcérations gastriques au FNa et une congestion du fundus au F2Ca. Cette localisation toujours constante au niveau du fundus suggère une combinaison du fluor avec l'acide chlorhydrique secrété par les cellules bordantes.

In vitro, il a été prouvé que les solutions de HCL, de concentration voisine de celle du suc gastrique, donnent naissance en présence de F2Ca à de l'acide fluorhydrique qui se caractérise par l'attaque du verre des tubes à essais les contenant (18). Nous avons observé que, même en présence d'un acide aussi faible que l'acide acétique, la réaction était lente mais certaine.

In vivo, nous avons donc fait ingérer à 2 lapins, des petites billes de verre, après administration par tubage de F2Ca à l'un et de FNa à l'autre. Ces billes récupérées dans les excréta montraient un dépoli marqué lors d'ingestion de FNa, mais étaient parfaitement claires après absorption de F2Ca. La formation de FH est donc certaine au niveau du fundus et explique les ulcérations digestives caractérisées par intoxication aigüe, et les traces sanguinolentes des excréta. Il est vraisemblable que de micro doses de FH sont également formées lors d'intoxication au F2Ca, qui expliquent les gastrites congestives observées à l'autopsie.

## CONCLUSIONS PATHOGENIQUES

Il ressort de ces expériences que le fluorure de sodium manifeste toujours une action locale très sévère, qui paraît retenir l'ion F in situ et freiner son absorption ; le fluorure de calcium se revele au contraire parfaitement inerte. Nous observons donc que l'ion F combiné au Ca ne présente localement aucun caractère d'agressivité ; nous savons aussi que dans le règne minéral, le fluor se présente essentiellement associé au calcium, pour lequel il manifeste dans l'organisme, une affinité particulière. Ceci suggère que l'action locale du FNa résulte de la dissociation de l'ion F du sodium et son association au calcium tissulaire a sa portée (38).

Son action s'étend ainsi rapidement de cellule en cellule, entrainant une coagulation du cytoplasme, puis une necrose. Cette reaction en chaine s'arrête evidemment, lorsque tous les ions F libres ont complexe le calcium protoplasmique, ce qui explique une absorption mineure.

Il n'apparaît pas, en tout cas, que les micro doses de FH, susceptibles d'être induites, en présence de traces d'eau, par l'extraordinaire activité chimique du fluor, puissent expliquer une action dermique aussi immédiate et intense.

## CONCLUSIONS EXPERIMENTALES

— L'intoxication aigüe aux fluorures paraît entraîner une véritable sidération du métabolisme cellulaire, tant par affinité du fluor pour le magnésium, métal activateur de nombreux systèmes métallo-enzymatiques, que pour le calcium. Ainsi, les enzymes agissant sur des processus métaboliques essentiels, comme celui des hydrates de carbone, sont inactivés, et les fonctions vitales contrôlées par le calcium, sont altérées. Mais par affinité pour les ions $H^+$, le fluor entraine des lésions organiques qui aggravent encore les troubles fonctionnels. En définitive l'intoxication aigüe aux fluorures entraine un syndrome manifeste de choc.

— Le fluorure de calcium très peu soluble n'est qu'en partie dissocié par l'acidité gastrique, et même à dose très élevée n'entraîne que des manifestations chroniques.

*
**

TROISIEME PARTIE

# LE SILICIUM

## Etude expérimentale de l'intoxication au silicium

## CHAPITRE I. - LE SILICIUM

Le silicium est un métalloïde très répandu dans la nature puisqu'il constitue environ 28 % de l'écorce terrestre. On le rencontre :

**Dans le règne minéral** : (26) soit sous forme de silicates (sels de Ca, Mg, Al ou K), soit à l'état de silice libre, sous forme amorphe (opale, tripoli, etc...) ou cristalline (quartz, cristobalite, etc...). De toutes ces formes de silice minérale, il est généralement admis que seule la silice libre est responsable de la silicose, fibrose pulmonaire due à l'inhalation de poussières de bioxyde de silicium, d'autant plus nocives qu'elles sont de plus petit diamètre. Au contraire, les silicates sont considérés comme théoriquement inoffensifs, parce qu'insolubles. et utilisés comme absorbants et modérateurs du transit intestinal.

**Dans le règne végétal** (66), les légumes, fruits, herbes et céréales contiennent 3 à 4 % du poids de leurs cendres en silice, sous trois formes :

— silicates insolubles,

— silice amorphe. en partie soluble, en partie sous forme de particules minérales solides, appelées phytolites, et particulièrement abrasives pour les dents des herbivores et des rongeurs.

— combinaisons organiques, particulièrement abondantes chez certaines plantes dites silicoles, poussant dans les terres sablonneuses, dont le taux de silice peut atteindre 70 % du poids de leurs cendres. A. CHARNOT (19) pense que cette transformation de silice minérale en silice organique est le fait de quelques silicases, dont le mode d'action serait analogue à celui des phosphatases. Retenons surtout que, en milieu riche en silice, comme c'est le cas des zones darmous, les végétaux sont susceptibles de s'enrichir massivement en cet élément et d'apporter ainsi un supplément non négligeable. à l'organisme, par voie alimentaire.

**Dans le règne animal** (69) existe une large distribution de silicium, particulièrement dans les structures épidermiques, les os, les dents, les phanères et dans certains organes : poumons, rate et surtout pancréas. La teneur totale du corps en silice est de plus de 7 g. donc nettement supérieure à celle du fer.

La teneur du sang varie selon les auteurs : 5 mg/litre selon UNDERWOOD (86), mais de 10 mg/litre selon KREBS (55). H. DESOILLE (28) estime que la silice normale du sang se trouve sous trois formes :

— soluble dans l'eau (10 %) ;
— combinée ou fixée sur les protéines (60 %) ;
— combinée ou fixée sur les lipides (30 %).

Les besoins normaux en silice sont de l'ordre de 15 à 20 mg par jour (66), mais il semble que dans les zones phosphatières marocaines, l'homme en absorbe des quantités beaucoup plus considérables, tant par l'eau, que par les légumes et les tissus animaux de son alimentation. Les herbivores bien davantage encore, par les végétaux, l'eau, le sol et les poussières. S'il est certain que les phytolites insolubles traversent la lumière digestive, des taux considérables de silice végétale et minérale, solubles ou acido solubles, sont vraisemblablement métabolisés.

## CHAPITRE 2. — ETUDE DES MANIFESTATIONS DE L'INTOXICATION AU SILICIUM

### LAPIN 11

**Dose** : 3 grammes de bioxyde de silicium furent mélangés à la ration quotidienne de ce lapin

Poids :

| JOUR | LAPIN 11 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 1630 | 1720 |
| 10 | 1714 | 1705 |
| 20 | 1795 | 1813 |
| 30 | 1827 | 1904 |
| 40 | 1800 | 1967 |
| 50 | 1848 | 2024 |
| 60 | 1903 | 2070 |

**Clinique** :

— l'augmentation de poids est inférieure à celle du témoin ;

— dès le premier mois se manifestent des troubles digestifs caractérisés par une constipation opiniâtre, un abdomen dur, saillant, ballonné.

— ce lapin mourut accidentellement le 60ème jour de l'intoxication.

**Biologie** :

| | | |
|---|---|---|
| — Numération globulaire : | — hématies | 5.000.000 |
| | — leucocytes | 7.000 |
| — Formule sanguine : | — neutrophiles | 15 |
| | — éosinophiles | 1 |
| | — lymphocytes | 68 |
| | — mononucléaires | 1 |
| | — monocytes | 4 |

**Radiologie** :

L'aspect général du squelette montre une augmentation de la densité radiologique, particulièrement au niveau du crâne et de la corticale des os longs qui apparaît soulignée et densifiée ; la limite entre corticale et cavité médullaire apparaît donc plus nette et plus tranchée que normalement.

**Examen macroscopique des tissus durs** :

— **Les os** présentent un aspect vernissé très caractéristique, de coloration rosée-siliconée, particulièrement accentuée au niveau du crâne et des apophyses transverses de la colonne vertébrale. Sur les os longs, cette patine est franchement de teinte silex foncé, presque noir brillant au niveau du tissu spongieux des épiphyses. Une surface parfaitement lisse ; un poids augmenté et une densité telle que ces os n'ont aucune tendance à flotter et coulent plus rapidement à pic que les os du témoin.

— **Les dents** présentent un émail de coloration ivoire, de surface lisse et régulière, sans trace d'usure du bord libre, ni allongement des incisives supérieures.

— **La mandibule** paraît ferme et dure comme du silex tant au niveau de l'os basal que de l'os alvéolaire. La coloration est toujours vernissée de teinte silex foncé à noir brillant.

**Examen macroscopique des tissus mous**

— Hypophyse normale,
— Thyroïdes normales,
— Foie : lithiase biliaire, atonie vésiculaire.
— reins normaux,
— surrénales normales,
— rate : légère splénomégalie.

## LAPIN 12

**Dose :** 3 grammes de bioxyde de silicium furent mélangés à la ration quotidienne pendant 4 mois, soit une intoxication à un taux identique au précédent, pendant un temps double.

**Poids :**

| JOUR | LAPIN 12 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 1560 | 1720 |
| 10 | 1600 | 1705 |
| 20 | 1635 | 1813 |
| 30 | 1698 | 1904 |
| 40 | 1737 | 1967 |
| 50 | 1812 | 2024 |
| 60 | 1837 | 2070 |
| 70 | 1868 | 2111 |
| 80 | 1857 | 2197 |
| 90 | 1899 | 2240 |
| 100 | 1922 | 2310 |
| 110 | 1934 | 2398 |
| 120 | 1942 | 2457 |

**Clinique :**

— Le tableau clinique est identique à celui du lapin précédent ; on note une prise de poids inférieure à celle du témoin, et quelques troubles digestifs : constipation, abdomen dur, saillant, ballonné.

— Ce lapin fut abattu au 120ème jour de l'intoxication.

**Biologie :**

| | | |
|---|---|---|
| — Numération globulaire : | — hématies | 4.800.000 |
| | — leucocytes | 8.000 |
| — Formule sanguine : | — neutrophiles | 13 |
| | — éosinophiles | 1 |
| | — lymphocytes | 79 |
| | — mononucléaires | 1 |
| | — monocytes | 3 |

**Radiologie :**

— **Les Os** longs présentent des cavités médullaires très augmentées de diamètre, tant au niveau des diaphyses que des épiphyses, mais nettement contenues par des corticales denses et épaisses ; sauf au niveau de la diaphyse du cubitus où la corticale apparaît floue, sans contours définis.

**Examen macroscopique des tissus durs**

— **Les Os** présentent un aspect vernissé aussi caractéristique que chez le lapin précédent, mais une coloration marbrée, brillante, de teinte marron à noir, évoquant l'aspect du silex. Une surface très lisse, renforcée au niveau des diaphyses par de légères appositions plus mates. Un volume augmenté, ainsi que le poids et la densité. Les surfaces articulaires sont violacées, extrêmement brillantes, ainsi que les apophyses transverses de la colonne vertébrale, le sacrum et les ailes iliaques.

— **Les dents** sont lisses, brillantes, sans trace d'usure. Les incisives supérieures ne sont pas allongées en arc de cercle.

— **Le mandibule** a l'aspect de silex.

**Examen macroscopique des tissus mous**

— Hypophyse normale,

— Thyroïdes normales,

— foie : lithiase biliaire, hypertrophie vésiculaire,

— reins normaux,

— surrénales normales,

— rate : légère splénomégalie.

**ANALYSE CHIMIQUE DES OS**

Nous avons recherché les pourcentages en poids de silicium, de calcium et de phosphore, dans des coupes transversales de tibias (sur os sec et dégraissé). Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

| | lapin témoin | lapin 11 | lapin 12 |
|---|---|---|---|
| Si | 0,2 % | 1,8 % | 3,4 % |
| Ca | 27,8 % | 26,7 % | 26 % |
| P | 13,2 % | 13,6 % | 14,2 % |
| Ca/P | 2,1 | 1,9 | 1,8 |

Nous observons que chez le lapin 11, le taux de silicium osseux est 9 fois plus élevé que dans l'os normal, et 17 fois plus élevé chez le lapin 12 soumis à une intoxication plus longue. Le silicium s'incorpore donc aux sels osseux et cette accumulation n'est pas incompatible avec la maturation osseuse, puisque le rapport Ca/P demeure voisin de la normale.

## CONCLUSIONS PATHOGENIQUES

L'excès de silice, par voie alimentaire détermine :

— un « Squelette de silex » caractérisé par une augmentation de la densité radiologique osseuse, mais surtout par un aspect siliconé et une consistance dure des os et des dents.

— des hémorragies osseuses, traduisant une agressivité certaine du silicium pour les cellules des parois vasculaires. On observe d'ailleurs une hyperlymphocytose considérable associée à une splénomégalie discrète, suggérant bien une agression brutale et la mise en jeu des mécanismes de protection et de défense. La rate est en effet un ganglion lymphatique avec toutes les fonctions attenantes (46), et l'on sait l'importance fondamentale que le lymphocyte joue dans l'immunité et dans la lutte contre certaines infections et intoxications.

Nous observons donc une double action condensante et agressive du silicium.

1. - **L'action condensante** du silicium se traduit par un « squelette de silex » qui paraît consécutif à l'accumulation de silice dans l'os, par incorporation d'ions silicium aux sels osseux, dont la composition est effectivement variable en fonction des propriétés physico-chimiques des liquides extracellulaires qui imbibent le squelette.

Nous avons observé que la silice est surtout abondante dans les tissus élastiques : peau, ongles, cheveux, tissu pulmonaire. Elle apparaît donc surtout, comme un élément de structure dont dépend l'élasticité des tissus non calcifiables (66). Cependant, elle existe aussi en abondance dans les structures en voie de minéralisation, mais cède progressivement la place au calcium. Effectivement Carlisle (10) étudiant le métabolisme osseux du silicium, a montré que le taux de silice était très abondant dans l'os jeune, puis diminuait progressivement durant la phase de montée calcique, pour disparaître presque complètement au moment de la transformation en hydroxylapatite. Quel peut être le rôle du silicium dans l'ostéogénèse ? L'histogénèse des tissus calcifiables montre que l'os très jeune est composé d'un phosphate calcique de rapport Ca/P très bas, qui renferme donc une quantité plus importante de phosphore que de calcium. L'os jeune présente ainsi un déficit d'ions calciques compensé par des ions d'hydrogène formant un pont entre deux groupes PO 4 ; puis apparaît un phénomène de maturation de la fraction minérale, qui consiste en la transformation progressive de ce composé de rapport Ca/P inférieur, en hydroxylapatite, par incorporation d'ions calcium et de groupe OH-, alors que les ponts d'hydrogène disparaissent (22). Durant ces mutations, le silicium est très abondant dans les structures riches en phosphore et en phase de nucléation cristalline, puis abandonne progressivement les sites de calcification en compagnie des ions $H^+$, au fur et à mesure que des ions $Ca^{++}$ et $OH^-$ apparaissent. Nous observons donc des modifications de la fraction minérale qui suggèrent que la minéralisation n'est possible que dans un milieu à PH élevé. Nous savons d'ailleurs que des modifications identiques se manifestent parallèlement au niveau des éléments organiques de la substance fondamentale : les mucopolysaccharides acides dont la présence est constante dans les tissus minéralisables, disparaissent en effet presque complètement des structures minéralisées. Les histochimistes n'expliquent pas ces transformations de la trame organique, mais le départ des composants potentiellement acides suggère qu'un milieu basique est indispensable à la précipitation des sels phospho-calciques. Tout se passe donc comme si le silicium amorçait la nucléation cristalline, puis favorisait et contrôlait la maturation osseuse en entrainant progressivement les ions $H^+$ de la fraction minérale, en même temps que les acides organiques disparaissent.

Lors d'apport de silicium en excès, l'analyse chimique montre un taux de silicium très élevé, associé à un rapport Ca/P normal. Ainsi, quoique très abondant dans les tissus non calcifiables, et pratiquement absent des struc-

tures minéralisées, le silicium n'est nullement un facteur inhibiteur de la calcification, et sa présence dans le sel osseux mature est compatible avec le calcium. Il est donc probable que l'excès de silicium s'est intégré au cristal osseux pour constituer des sels silico-apatitiques normalement calcifiés.

Ce rôle de facilitation du silicium dans les précipitations phospho-calciques se retrouve d'ailleurs curieusement dans le règne minéral. Nous avons en effet observé au cours de notre étude des sédiments marocains, que dans les couches riches en phosphore (phosphates sableux), le silicium constitue le nucléus de cristaux apatitiques de rapport Ca/P bas, comme on l'observe dans l'os jeune, et l'examen granulométrique montre qu'il existe un seuil maximum, très net, de la dimension des pseudoolithes, comme il existe un seuil de la dimension des cristaux osseux. Au contraire, dans les couches calcaires (calcaires phosphatés), le minerai est très pauvre en phosphore, et le silicium se présente sous forme de rognons de silex entourés d'une gangue phospho-calcique. Ces rognons de silex se retrouvent d'ailleurs dans tous les terrains calcaires et notamment les falaises d'Etretat. Il semble donc que le phosphore soit attiré par affinité chimique, vers le silicium dont la structure cristalline permet la nucléation par épitaxie d'un cristal qui grossit par apposition ultérieure d'ions Po 4 et Ca ++.

2 - **L'action agressive du silicium.**

a) **Par voie pulmonaire,** les poussières de silice engendrent la silicose. On sait que la lésion spécifique (nodule silicotique) s'établit en deux temps bien différenciés :

— les particules inhalées sont ingérées par les phagocytes du poumon ; ceux-ci meurent et sont autolysés, libérant les particules de silice qui sont reprises par d'autres phagocytes qui meurent à leur tour.

— La mort de ces phagocytes déclenche une réaction fibroblastique avec formation abondante de collagène.

Etudiant ces deux étapes en culture de tissus, Allison (2) a constaté que lorsque les phagocytes ingèrent des particules de silice, leurs lysosomes sont lésés et libèrent les hydrolases qui digèrent la cellule ; mais aussi un facteur qui, ajouté à une culture de fibroblastes, stimule la synthèse du collagène. Si au contraire les phagocytes ingèrent des particules de diamant de même taille et de même forme, elles demeurent dans les lysosomes et la cellule ne meurt pas. Ceci prouve que l'agressivité de la silice est le fait de l'ion silicium et non de sa forme cristalline, et qu'une lésion des lysosomes est à l'origine de la silicose. Il est vraisemblable qu'il se forme de l'acide silicique qui possède de puissants groupements hydroxyles susceptibles de former des liaisons hydrogènes avec les phospho-lipides et les protéines des membranes : ces liaisons chimiques suffisent à expliquer la rupture des membranes lysosomiales (77).

b) **Par voie endo-veineuse,** l'action de la silice a également été étudiée expérimentalement sur des lapins. Gardner (28) note que les poussières de silice véhiculées par le sang s'amassent dans le foie et la rate où elles déterminent des nodules silicotiques. Siméon, Sutherland et Strachon observent des troubles comparables à la maladie de Banti, sans pouvoir expliquer cette analogie. Vraisemblablement les lésions spécifiques observées par Gardner, comme la fibrose splénique qui constitue la maladie de Banti à son début doivent avoir pour origine une lésion des lysosomes. Les lysosomes sont en effet des constituants de toutes les cellules animales (à l'exception des globules rouges). Ce sont des réservoirs d'enzymes de digestion qui jouent un rôle essentiel dans tous les processus qui requièrent une dégradation de substance à l'intérieur de la cellule. Hirsch et Cohn (45) ont montré que leur fonctionnement par pinocytose, qui s'exerce à l'égard des particules inframicroscopiques ou macro-molléculaires, est absolument comparable au mécanisme en deux temps de la phagocytose antibactérienne : Ingestion puis

digestion de la particule étrangère. Mais certains processus pathologiques peuvent survenir lorsqu'il existe une incompatibilité quantitative ou qualitative entre la substance captée par la cellule et les hydrolases chargees de la détruire ; on peut alors observer. soit une surcharge entrainant une insuffisance fonctionnelle des lysosomes, soit une rupture des membranes lysosomiales qui aboutit à une lésion plus ou moins grave de la cellule. Certains produits sont connus pour agir sur ces membranes : les œstrogènes ou la vitamine A les fragilisent et les rendent plus perméables ; inversement la cortisone ou les cortico-stéroïdes les stabilisent ce qui expliquerait leur effet anti-inflammatoire (77). La cytolyse et la fibrose engendrées par le silicium circulant dans le sang paraissent au contraire traduire une sévère action inflammatoire au niveau des lysosomes.

c) **Par voie digestive,** l'action inflammatoire que nous observons au niveau vasculaire entrainant des hémorragies et la mise en jeu du système de protection et de défense, peut donc vraisemblablement être rapportée à un mécanisme pathologique identique sur les membranes lysosomiales. On sait en effet que la rate est un des éléments majeur du système réticulo-endothélial qui retient les agents nocifs, endogènes ou exogènes, par des mécanismes humoraux et immunisateurs d'auto-nettoiement. Lorsque ces processus font défaut (46) la rate devient le foyer d'une maladie qui se manifeste au début par une hyperémie, puis une splénomégalie par hyperplasie des cellules du mésenchyme, avec multiplication des cellules de défense et notamment des lymphocytes.

*
**

QUATRIEME PARTIE

# LE DARMOUS

## Mise en évidence expérimentale

## PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Nous nous proposons de déterminer les manifestations chroniques de la fluorose calcique et de préciser l'action de ce sel, en fonction des diverses associations ou combinaisons les plus fréquemment rencontrées en zone endémique. Dans ce but, cinq lots de lapins furent soumis à une alimentation parfaitement identique. à laquelle était ajoutée une dose quotidienne différente des divers composants des phosphates naturels :

— *UN PREMIER LOT* reçut des doses variées de F2Ca, afin de mettre en relief les différences de manifestations, en fonction du taux ingéré.

— *UN DEUXIEME LOT* reçut également du F2Ca, mais après ablation des parathyroïdes, afin d'apprécier une possible action parathormonale.

— *UN TROISIEME LOT* reçut un mélange de F2Ca et de phosphate de chaux, dans les proportions retrouvées dans les phosphates naturels, pour préciser l'action du phosphate tricalcique, élément majeur des sédiments marocains.

— *UN QUATRIEME LOT* reçut des phosphates naturels dont la teneur en fluor correspondait à celle de notre précédente expérience.

— *UN DERNIER LOT* reçut un mélange de silice et de F2Ca dans des proportions identiques à celles retrouvées en zone darmous.

## PREMIER LOT

### A. - ETUDE DES MANIFESTATIONS DE L'INTOXICATION FLUOREE CALCIQUE

### LAPIN 1

**Dose** : 300 mg de F2Ca par kg de poids vif furent ajoutés à la ration quotidienne de ce lapin.

**Poids** :

| JOURS | LAPIN 1 | TEMOINS |
|---|---|---|
| 1 | 955 | 1002 |
| 10 | 958 | 976 |
| 20 | 1110 | 1175 |
| 30 | 875 | 1235 |
| 40 | 860 | 1254 |
| 50 | 865 | 1325 |
| 60 | 840 | 1420 |
| 70 | 805 | 1463 |
| 80 | 780 | 1530 |
| 90 | 767 | 1687 |
| 97 | 735 | 1697 |

**Clinique** :

— **Les premiers symptômes** apparaissent très brusquement le 28ème jour de l'intoxication et se manifestent par :

— une perte de poids brutale et considérable,

— des troubles digestifs caractérisés par de l'anorexie et des diarrhées profuses. Une soif intense,

— des troubles loco-moteurs : raideurs des pattes arrières, l'une en extension totale le long du corps, l'autre déviée à 45° de l'axe vertébral,

— des lésions de l'émail et la chute de poils par touffes entières.

— **Puis ces symptômes** évoluent rapidement vers une paralysie totale du train arrière, l'animal se traînant sur ses pattes avant. Les membres apparaissent déformés, épaissis et se révèlent très fragiles, au point que la diaphyse fémorale gauche se fracture spontanément lors de manipulations radiologiques. La mobilité dentaire devient considérable, de type pyorrhéique, et aggrave vraisemblablement les troubles digestifs par une gêne considérable de la mastication.

— **La mort survient** spontanément le 97ème jour de l'intoxication, dans un état de cachexie impressionnant, chez un animal totalement prostré.

**Radiologie**

— **Au niveau du crâne** on observe une radio-transparence très augmentée, mais la mandibule présente un aspect plus caractéristique : l'os alvéolaire apparaît soufflé par des géodes, tandis que l'os basal présente à la fois une moindre densité radiologique et des images d'appositions externes.

— **Au niveau de la colonne vertébrale,** nous retrouvons les mêmes images d'apposition et de résorption. Dans l'ensemble, la structure des vertèbres n'est pas modifiée, mais leur pourtour présente une augmentation de densité contrastant avec la radio-transparence des corps vertébraux. La dernière ver-

tèbre lombaire apparaît cependant tassée, écrasée en coin et densifiée. Elle présente une nette modification de forme avec augmentation de la trabéculation, donnant un aspect fibreux. La même image plus discrète, s'observe au niveau de la première dorsale, expliquant l'image en dos de tortue, par double inflexion de la ligne vertébrale.

— **Au niveau des membres,** les manifestations radiologiques sont très différentes selon les os et les portions d'un même os.

Sur les humérus, les épiphyses supérieures présentent des cavités médullaires très élargies et des corticales amincies. Les palettes humérales apparaissent hypertrophiées, avec un net retentissement articulaire. Les corticales sont épaissies sur la face interne des os. par des appositions périostées d'aspect flou. Les médullaires présentent des images géodiques radioclaires cernées par des travées osseuses grossières, parallèles à la périphérie du cortex.

Sur les cubitus on observe des articulations hypertrophiques de faible densité radiologique. Les corticales sont épaissies par des appositions régulières d'aspect cotonneux.

Sur les radius, les épiphyses supérieures sont triplées de diamètre par des appositions situées sur la face interne de ces os, sous forme de fuseaux sous périostés.

Sur les fémurs, on note une image pseudo-géodique du centre diaphysaire, véritable soufflure avec amincement cortical, vraisemblablement responsable de la fracture spontanée que présente la diaphyse fémorale gauche.

Sur les tibias, on observe de volumineux fuseaux sous périostés ; les limites entre corticale et médullaire sont totalement imprécises. Les travées osseuses présentent une trabéculation grossière et irrégulière, sur un fond de raréfaction osseuse.

LAPIN I :

— fracture de la diaphyse fémorale au niveau d'une volumineuse géode.

— Aspect en cadre des vertébres lombaires, soulignées sur leur pourtour

— Ecrasement et densification de la dernière lombaire.

LAPIN I - intoxication au F2Ca : 300 mg/Kg par jour.

Image en dos de tortue, par double inflexion de la colonne vertébrale. Allongement des incisives supérieures. Ostéophytose sous périostée sur radius-cubitus-tibias. Amincissement cortical des humérus et fémur (fracture de la diaphyse fémorale droite.

LAPIN I (par rapport au témoin 1)

A - B : Hypertrophie de la palette humérale, avec géodes cernées de travées épaissies
C : Soufflure de la diaphyse fémorale, avec amincissement cortical - Aspect en massue du tibia, trabéculation grossière et irrégulière.

**Biologie**

| Jours | calcémie mg/1 | phosphorémie mg/1 | phosphatases alcalines unité B. |
|---|---|---|---|
| 1 | 122 | 88 | 2,5 |
| 30 | 140 | 92 | 3,5 |
| 60 | 218 | 46 | 36 |
| 90 | 64 | 114 | 8 |
| 97 | 75 | 120 | 5 |

**ANATOMO-PATHOLOGIE**

I. - **EXAMEN MACROSCOPIQUE DES TISSUS DURS**

A. - **Les os présentent :**

— Une coloration blanc crayeux,
— une surface irrégulière et tourmentée,
— un volume doublé ou triplé par des ostéomes volumineux,
— un poids augmenté par l'importance des appositions externes,
— une densité diminuée : les os flottent sur l'eau,
— un aspect mité, laissant transparaître une mœlle osseuse hémorragique, saignant au moindre contact,
— une consistance de craie tendre au niveau des exostoses, mais, une consistance de balle de ping-pong donnant la sensation de crépitation parcheminée caractéristique des lésions kystiques, au niveau des zones mitées.
— les surfaces articulaires sont soufflées et se dépriment à la moindre pression.
— les articulations sont bloquées par des calcifications ligamentaires au niveau des coudes et des genoux.
— les trous nourriciers apparaissent dilatés, très élargis.

B - **Les dents**

— Les incisives inférieures hypoplasiées, présentent une surface rugueuse de coloration blanc crayeux, avec une usure en accent circonflexe du bord triturant,
— les incisives supérieures sont également hypoplasiées, mais considérablement allongées, en arc de cercle,
— les molaires supérieures totalement arasées,
— les molaires inférieures sont égressées et branlantes.

En occlusion centrique apparaît une nette diminution de la hauteur verticale, par usure de la surface triturante molaire. Il s'ensuit donc une supraclusion incisive supérieure. Certains ont pensé que la fluorose entraînait une fragilisation des incisives inférieures les rendant trop fragiles pour réaliser l'abrasion physiologique des antagonistes. Il apparaît très nettement que toutes les dents sont également hypoplasiées et que l'infraclusion molaire, par usure, est seule responsable de l'allongement considérable des incisives supérieures, qui, chez les rongeurs, sont à croissance continue.

C. - **La mandibule** présente le même aspect que tout le squelette :

— l'os alvéolaire apparaît soufflé et donne à la pression une sensation parcheminée. Les dents sont branlantes,

— l'os basal est élargi, d'aspect bosselé et parsemé d'une multitude de petits trous et crevasses. Les orifices vasculaires sont triplés de diamètre.

**EXAMEN MACROSCOPIQUE DES TISSUS MOUS**

— Hypophyse normale,
— Thyroïdes : absence d'isthme interlobulaire,
— Foie normal,
— Rate normale,
— Reins très congestifs,
— Capsules surrénales normales,
— Estomac : gastrite chronique.

II - **EXAMENS MICROSCOPIQUES**

— Hypophyse : aspect histologique normal,

— Thyroïdes : aspect histologique sensiblement normal.

— Parathyroïdes : atrophie des cellules polyédriques disposées en cordons.

— Surrénales : aspect normal de la médullaire et de la corticale.

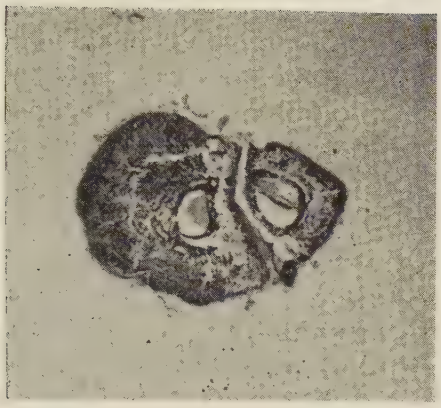
— Reins : congestion glomérulaire avec présence de nombreux hématies dans les canaux excréteurs.

— Moelle thoracique : ilôts d'hématopoièse active dans une moelle adipeuse. Pas de myélosclérose.

— Os (coupe transversale de la région diaphysaire du tibia) :

La cavité médullaire centrale renferme une moelle congestive fibro-adipeuse. Elle paraît occuper une position excentrique et être très rétrécie du fait de l'important épaississement de la moitié externe du tissu osseux. Du côté de cet épaississement, on observe une zone de substance osseuse formée de travées de contours irréguliers, normalement calcifiées, séparées par des espaces conjonctifs à l'examen desquels on note une légère dilatation vasculaire ; puis sur une zone plus externe répondant à la moitié de la circonférence osseuse, on observe une épaisse plage d'aspect ostéoïde, composée de travées jointives par places, ne laissant subsister entre elles que de minimes espaces. Ces travées sont très riches en ostéoblastes et, lorsqu'elles sont séparées les unes des autres, comportent une bordure ostéoblastique régulière. Elles ont une coloration éosinophile homogène, apparaissent peu calcifiées et l'on ne voit aucune ligne d'apposition cémentique comme cela s'observe après décalcification d'un os normal. Il est regrettable que nous n'ayons pu avoir recours aux méthodes histo-chimiques pour mettre en évidence certains enzymes secrétés par les ostéoblastes, phosphatase alcaline en particulier, qui intervient dans la libération des ions phosphoriques indispensables à la calcification. Le périoste n'est pas épaissi ou ne l'est que discrètement et l'on ne constate aucune prolifération ostéoblastique sous périostée.

Du côté opposé correspondant à l'amincissement cortical macroscopique, on observe des travées très raréfiées, de contours irréguliers et d'épaisseur inégale, envahies d'une mœlle fibro-adipeuse, sans bordure ostéoblastique à la périphérie. Le périoste est très aminci, parfois totalement absent.



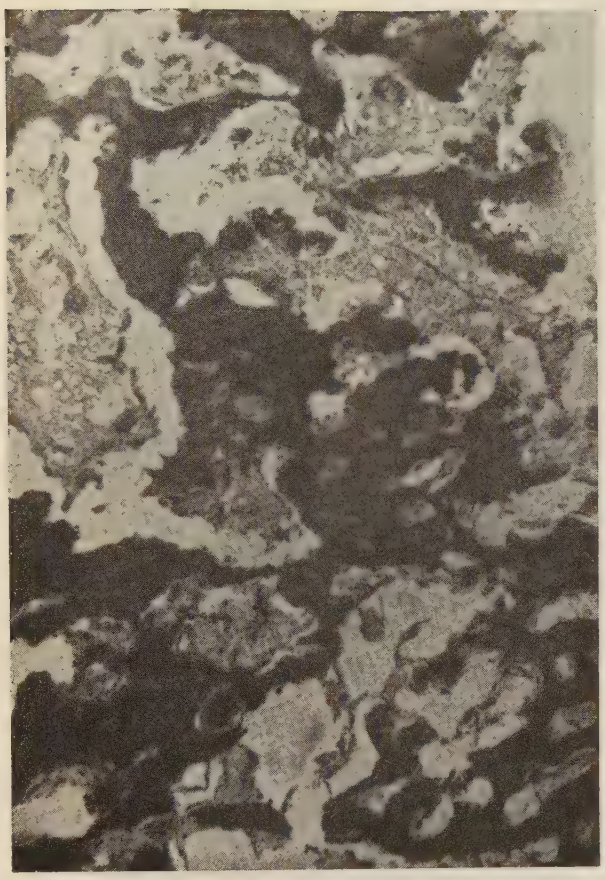
— A —

— B —

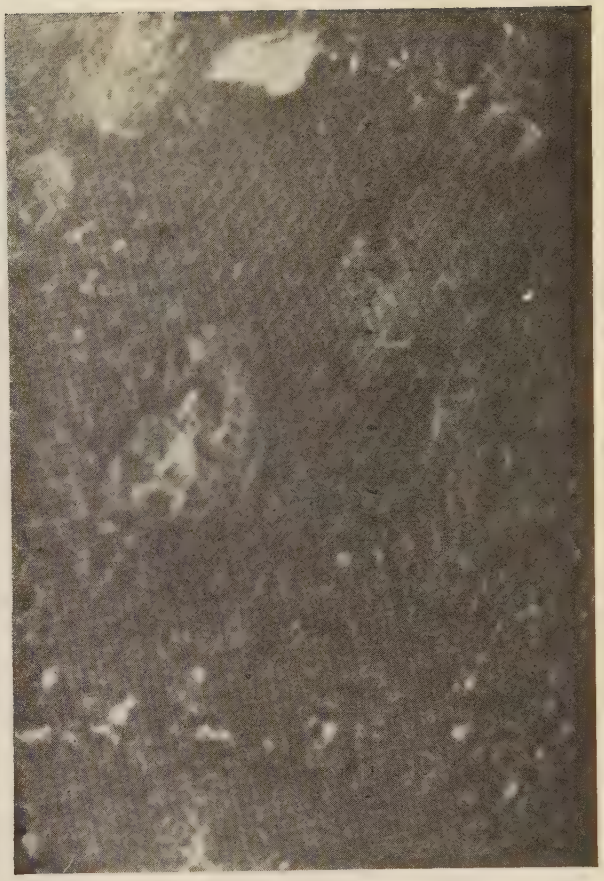
LAPIN I :

**EN A** : Tibia et péronné — coupe transversale au G 3. la cavité médullaire du tibia parait occuper une position excentrique du fait de l'amincissement de l'étui diaphysaire interne et de l'épaississement de l'étui diaphysaire externe.

**EN B** : Tibia au G 6 — Montre bien l'épaississement osseux externe et l'amincissement interne.



— A —



— B —

LAPIN I :

EN A : Tibia au G 125 de la zone osseuse interne amincie. Travées inégales, irrégulières, séparées par de larges espaces conjonctifs. Absence de toute activité ostéoclastique.

EN B : Tibia au G 125 de la région externe épaissie. Zone d'aspect ostéoide très riche en ostéoblastes.

## LAPIN 2

**Dose** : 200 mg de F2Ca par kg de poids vif furent ajoutés à la ration quotidienne de ce lapin.

**Poids** :

| JOURS | LAPIN 2 | TEMOINS |
|---|---|---|
| 1 | 1060 | 1002 |
| 10 | 1085 | 976 |
| 20 | 1115 | 1175 |
| 30 | 1018 | 1235 |
| 40 | 960 | 1254 |
| 47 | 942 | 1325 |

**Clinique** :

Les premiers symptômes apparaissent aussi brusquement et rapidement que chez le lapin précédent, le 27ème jour de l'intoxication, et se manifestent par :

— une perte de poids très sensible en quelques jours,

— des troubles digestifs et loco-moteurs strictement identiques,

— des lésions dentaires et une abondante chute de poils.

La mort survient accidentellement le 47ème jour de l'intoxication.

**Radiologie** :

— **Au niveau du crâne**, on observe une diminution de la densité radiologique de l'os alvéolaire.

— **Au niveau de la colonne vertébrale** apparaissent des déformations de type scoliose et lordose à grand rayon de courbure. Le bassin présente un aplatissement du trou obturateur.

— **Au niveau des os longs**, on observe un net élargissement des diamètres des cavités médullaires, tandis que les corticales apparaissent par endroits, soufflées, amincies, d'aspect flou, ailleurs renforcées par des appositions périostées d'aspect cotonneux. Ainsi sur le radius et le cubitus, les épiphyses supérieures sont élargies par des légères appositions de faible densité radiologique.

Sur les humérus et fémur, les épiphyses inférieures sont soufflées, d'aspect géodique.

Sur les tibias, les diaphyses apparaissent élargies, d'aspect bosselé, la corticale épaissie par des appositions externes d'allure cotonneuse.

**Biologie**

| Jours | calcémie mg/l | phosphorémie mg/l | phosphatases alcalines unité B. |
|---|---|---|---|
| 1 | 137 | 78 | 5 |
| 30 | 126 | 84 | 5 |
| 47 | 140 | 67 | 3,5 |

**Examen macroscopique des tissus durs**

**Les os** présentent des traînées blanchâtres sous forme d'un manteau périosté lisse et régulier, nettement plus épais au niveau des radius, cubitus et tibias. Les humérus et fémurs apparaissent soufflés, augmentés de volume et présentent une moindre densité puisqu'ils flottent sur l'eau. Il n'existe aucune lésion de mité, mais les zones soufflées se laissent facilement déprimer. Les trous nourriciers sont très augmentés en diamètre.

**Les dents** sont hypoplasiées, mais l'usure est moindre que lors d'intoxication plus longue, notamment les incisives supérieures ne présentent pas d'allongement caractéristique en arc de cercle.

**La mandibule** est bosselée et parsemée d'une multitude de petits trous donnant l'aspect de mité.

**Examen macroscopique des tissus mous**

— Hypophyse normale,

— Thyroïdes normales,

— Foie normal,

— Rate normale,

— Reins légèrement congestifs,

— Capsules surrénales normales,

— Estomac : légère gastrite chronique.

## LAPIN 3

**Dose** : 100 mg de F2Ca par kg de poids vif furent ajoutés à la ration quotidienne de ce lapin.

**Poids** :

| JOURS | LAPIN 3 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 1080 | 1002 |
| 10 | 1050 | 976 |
| 20 | 1154 | 1175 |
| 30 | 1186 | 1235 |
| 40 | 1212 | 1254 |
| 50 | 1182 | 1325 |
| 60 | 1075 | 1420 |
| 70 | 1017 | 1463 |
| 80 | 998 | 1550 |
| 90 | 980 | 1687 |
| 100 | 976 | 1697 |
| 110 | 963 | 1746 |
| 120 | 952 | 1810 |

**Clinique :**

Les manifestations cliniques sont paralleles, mais bien differentes de celles observees a dose plus elevee.

**Les premiers symptômes** sont manifestement moins sévères et d'apparition plus tardive (56ème jour) et se revelent par :

— une perte de poids importante, mais moins spectaculaire,

— des troubles digestifs : anorexie - alternances de diarrhées et de constipation,

— des lesions dentaires hypoplasiques et une importante chute de poils,

— une motricité nettement perturbee, avec marche hesitante et difficultueuse, mais n'évoquant nullement le tableau pseudo-paralytique précédemment observé, à dose supérieure.

**L'évolution se caractérise** par un arrêt de croissance, puis l'installation très progressive d'un état cachexique.

La mort survient spontanément le 121ème jour, dans un état d'extrême maigreur.

**Radiologie :**

L'ensemble du squelette évoque l'état clinique de cachexie : cage thoracique étroite, scoliose à grand rayon de courbure et déformation du bassin.

— **Au niveau du crâne** on observe une moindre densité de l'os mandibulaire, qui apparaît soufflé au niveau de l'angle.

— **Au niveau de la colonne vertébrale,** nous retrouvons une radio-transparence des corps vertébraux, encadrés par une ligne plus soulignée sur leur pourtour. Ces images sont nettement plus caractérisées au niveau des vertèbres lombaires.

— **Au niveau des os longs,** on observe une hypertrophie massive ; le volume des os est très augmenté dans toutes les dimensions, principalement en largeur, par des appositions sous périostées. On observe aussi un épaississement des corticales dont les contours sont flous, ondulés et présentent en bordure des travées grossières, parallèles au grand axe de l'os. Les cavités médullaires sont par endroit rétrécies par des appositions internes, au point de disparaître, mais souvent les limites entre corticale et médullaire sont imprécises. On observe aussi des déformations segmentaires des fémurs et tibias qui apparaissent dues à la conjonction des pressions de la pesanteur et de la force musculaire qui s'y exercent, D'apparence massive et puissante, ces os sont donc en fait, moins résistants. Le remplacement de la trabéculation normale, fine et régulière, par des travées épaisses, grossières, radiologiquement plus denses, donne une image de condensation d'allure cotonneuse. L'hypertrophie de l'extrémité inférieure de l'humérus et de l'extrémité supérieure des radius et cubitus a un retentissement articulaire. L'association de travées grossières sur fond de raréfaction osseuse montre un aspect pagétique.

LAPIN 3 : intoxication au F2 ca : 100 mg/Kg par jour.

Les os longs sont hypertrophiés et déformés, la trabéculation est grossière et irrégulière. Les incisives supérieures sont allongées en arc de cercle.

LAPIN 3

Hypertrophie osseuse massive, avec déformations. Les limites entre cavité médullaire et corticale sont illisibles. La trabéculation grossière et irrégulière présente un aspect pagétique.

**Biologie :**

| Jours | calcémie mg/1 | phosphorémie mg/1 | phosphatases alcalines unités B. |
|---|---|---|---|
| 1 | 131 | 74 | 4 |
| 30 | 147 | 66 | 3,5 |
| 60 | 126 | 98 | 12 |
| 90 | 140 | 105 | 23 |
| 120 | 142 | 97 | 8 |

**EXAMEN MACROSCOPIQUE DES TISSUS DURS :**

**Les os présentent :**

— une coloration blanc crayeux,

— une surface assez régulière, plus tourmentée au niveau des radius,

— un volume double par un phénomène de soufflure,

— un poids et une densité considérablement diminuée au point que ces os flottent à la surface de l'eau,

— aucun aspect de mité, mais une consistance de balle de ping pong sur la masse entière de l'os, donnant la sensation de crépitation parcheminée,

— les surfaces articulaires sont normales,

— les trous nourriciers apparaissent très élargis en diamètre.

**Les dents montrent :**

— des surfaces d'émail hypoplasiées,

— des incisives inférieures et des molaires usées,

— des incisives supérieures très allongées en arc de cercle.

**La mandibule** est soufflée, augmentée de volume. L'os basal a un aspect de mité, mais les dents ne sont pas branlantes.

**EXAMEN MACROSCOPIQUE DES TISSUS MOUS :**

— Hypophyse normale,

— Thyroïde : absence d'isthme interlobulaire,

— Foie normal,

— Rate normale,

— Reins congestifs

— Capsules surrénales normales,

— Estomac : gastrite chronique.

## LAPIN 4

**Dose** : 100 mg/kg de F2Ca par kg de poids vif furent ajoutés à la ration quotidienne de ce lapin jusqu'à l'apparition des premiers signes cliniques d'intoxication.

**Poids** :

| Jours | Lapin 4 | Témoin | |
|---|---|---|---|
| 1 | 955 g. | 1.002 g. | |
| 10 | 980 | 976 | |
| 20 | 1040 | 1.175 | |
| 30 | 1010 | 1.235 | |
| 40 | 1105 | 1.254 | |
| 50 | 1086 | 1.325 | arrêt de l'intoxication |
| 60 | 1010 | 1.420 | |
| 70 | 1140 | 1.463 | |
| 80 | 1215 | 1.550 | reprise de l'intoxication |
| 90 | 1290 | 1.687 | |
| 100 | 1307 | 1.697 | |
| 110 | 1180 | 1.746 | |
| 120 | 1105 | 1.810 | |
| 130 | 1007 | 1.905 | |
| 142 | 970 | 1.987 | mort spontanée |

**Clinique** :

**Les premiers symptômes apparaissent le 52ème jour** de l'intoxication et se caractérisent par :

— une légère perte de poids,

— des troubles digestifs (diarrhée. inappétence).

— des lésions dentaires hypoplasiques, une fourrure terne,

— une démarche en canard.

**L'arrêt de l'intoxication** au 55ème jour :

— stoppe les manifestations digestives, les selles redeviennent normales et l'animal reprend de l'appétit,

— entraîne une rapide reprise du poids,

— les troubles moteurs ne regressent que lentement, mais la démarche redevient plus souple.

**La reprise de l'intoxication au bout d'un mois,** voit réapparaître le tableau clinique observé précédemment. La mort survient le 142ème jour de l'intoxication dans un état cachexique.

**Radiologie :**

**L'ensemble du squelette** évoque l'état clinique de cachexie : cage thoracique étroite. déformation triangulaire du bassin qui paraît enfoncé par le fémur gauche.

**Le crâne** présente une moindre densité radiologique ; la mandibule paraît soufflée, bosselée, de contours flous.

**Les os longs** ont un volume très augmenté dans toutes les dimensions. Les limites entre corticale et médullaire sont totalement imprécises. Des

LAPIN 4

Intoxication au F2Ca : 100 mg/Kg par jour, avec arrêt de l'intoxication

— A —

— B —

LAPIN 4 :

En A : Images géodiques du tibia.

En B : Enfoncement du bassin - Déformation en spatule de la tubérosité ischiatique.

zones lacunaires, cernées de plages densifiées forment des images géodiques ovalaires, particulièrement nettes sur les tibias.

**Au niveau du bassin** : l'ischion apparaît déformé en spatule, du côté droit. On observe une trabéculation épaissie des bords de l'aile iliaque contrastant avec une raréfaction osseuse et l'aspect porotique de la partie centrale de l'os.

**L'articulation coxo-fémorale** montre un net épaississement du sourcil cotyloïdien et une densification du fond du cotyle.

**Au niveau de la colonne vertébrale** on observe une trabéculation grossière qui prédomine à la périphérie du corps vertébral, alors que la partie centrale de l'os est plus transparente, donnant une image « de vertèbre en cadre » d'aspect pagétique.

Sur la dernière lombaire, déformée en trapèze, prédomine nettement une condensation osseuse, donnant un aspect de vertèbre d'ivoire.

**Biologie :**

| Jours | calcémie mg/1 | phosphorémie mg/1 | phosphatases alcalines unités B. |
|---|---|---|---|
| 1 | 146 | 87 | 4 |
| 30 | 128 | 78 | 3 |
| 60 | 140 | 92 | 5 |
| 90 | 142 | 86 | 4 |
| 120 | 134 | 92 | 8 |
| 142 | 120 | 106 | 3 |

## ANATOMO-PATHOLOGIE

### I — ETUDE DES TISSUS DURS

A. - **Les os présentent :**

— une coloration blanc crayeux.

— une surface régulière, plus tourmentée au niveau du coude par des appositions sous périostées peu prononcées. Les régions voisines apparaissent mitées.

— un volume double par des soufflures,

— une densité très diminuée par lyse interne,

— aucun aspect mité, sauf au niveau des ostéomes du coude et sur l'os basal mandibulaire,

— une consistance de balle de ping-pong, donnant la sensation de crépitation parcheminée,

— les surfaces articulaires sont normales,

— pas de calcifications ligamentaires,

— les trous nourriciers sont élargis.

B. - **Les dents**

Présentent une surface d'émail hypoplasiée, une usure considérable des molaires et incisives inférieures. Les incisives supérieures sont allongées en arc de cercle.

C. - **La mandibule**

Est soufflée, augmentée de volume, mais parsemée de petits trous de mité. Les dents ne sont pas branlantes.

## II. — ETUDE MACROSCOPIQUE DES TISSUS MOUS

— Hypophyse normale,

— Thyroïdes normales,

— Foie normal,

— Rate normale,

— Reins congestifs,

— Surrénales normales,

— Estomac gastrite chronique.

*
* *

## B. - ETUDE CHIMIQUE DE L'OS FLUORE

Nous avons recherché les taux de fluor et les pourcentages en poids de calcium et de phosphore, dans des coupes transversales de tibias (sur Os sec et dégraissé). Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

| Lapins | Témoin | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| F | 40 ppm | 12.560 | 3.900 | 13.520 | 15.290 |
| Ca | 27,8 % | 20,6 % | 28,2 % | 19,4 % | 16.6 % |
| P | 13,2 % | 11.2 % | 13,8 % | 10.4 % | 8,6 % |
| Ca/P | 2,1 | 1,85 % | 2 | 1,86 | 1,93 |

Nous observons donc des taux de fluor considérables, plus importants chez les lapins soumis à une intoxication plus longue. La rétention du fluor dans l'os apparaît ainsi fonction de la durée de l'intoxication.

Nous observons peu de modifications des rapports Ca/P qui prouvent que l'ion fluor ne remplace pas le groupe phosphate du sel osseux.

Nous constatons surtout que ces os sont moins minéralisés qu'un os normal.

## C. - CONCLUSIONS EXPERIMENTALES

**Le tableau clinique** de l'intoxication fluorée présente toujours deux étapes bien distinctes :

Durant une certaine période, l'intoxication ne se manifeste par aucun effet discernable. Ce temps de latence est identique pour des concentrations de 300 et 200 milligrammes, très augmenté au taux de 100 milligrammes, ce qui suggère que le volume d'HCl gastrique du lapin ne peut solubiliser qu'une dose réduite de F2Ca, de l'ordre de 150 milligrammes. Cette phase de silence clinique semble correspondre à la mise en jeu de deux mécanismes physiologiques protecteurs révélés par étude isotopique : fixation sur le squelette des ions F- absorbés (environ 50 %) - élimination du solde par les urines (72).

Puis apparaissent toujours très brusquement, des signes cliniques qui s'aggravent plus ou moins rapidement selon le taux ingéré. La demi vie trop rapide du radio-fluor (112 minutes) ne permet pas de préciser l'action de l'halogène au-delà de la première phase. Mais la brutalité d'apparition des manifestations suggère que les mécanismes protecteurs sont débordés, comme s'il existait un stade de saturation du squelette et un seuil d'excrétion urinaire, et que le fluor envahit brusquement le milieu intérieur.

**L'examen radiographique** montre l'intrication de phénomènes d'ostéolyse et d'ostéogène qui traduisent une exaltation considérable du métabolisme osseux. L'on peut cependant distinguer deux étapes dans l'apparition des lésions :

— la première lésion radio-visible apparaît durant la phase de silence clinique et présente l'aspect d'une soufflure, d'allure géodique, avec amincissement de la corticale et élargissement du diamètre médullaire.

Radiologie comparative des manifestations osseuses à dose différente de toxique, par rapport au témoin.

— lapin 1 : 300 mg de F2Ca

— lapin 4 : 100 mg de F2Ca, avec arrêt de l'intoxication

— lapin 3 : 100 mg de F2Ca

— puis, à certains niveaux osseux, la corticale devient moins lisible et présente un aspect gommé qui traduit une déminéralisation. Parallèlement, mais sur la face opposée de l'os, en miroir, apparaissent des appositions irrégulières d'aspect cotonneux qui traduisent une ostéogenèse imparfaite. La localisation constante de ces manifestations au niveau de l'os mandibulaire et des articulations des coudes et des genoux, qui sont les portions osseuses les plus actives chez un rongeur, suggère un rapport avec l'activité métabolique et fonctionnelle de l'os.

**BIOLOGIE** :

Les résultats sont très différents selon le taux de fluor ingéré :

— A dose faible, la calcémie et la phosphorémie sont sensiblement normales. L'augmentation des phosphatases alcalines peut s'expliquer par une activité accrue des ostéoblastes et la formation de tissu ostéoïde.

— A dose forte nous observons dans un premier temps, une forte hypercalcémie associée à une hypophosphorémie avec élévation des phosphatases alcalines : donc un tableau d'hyperparathyroïdie. Puis une phase terminale totalement inversée, suggérant un épuisement glandulaire par suractivité fonctionnelle.

Tout se passe donc comme si les ions fluor, envahissant brusquement le milieu intérieur, masquaient la fraction ionisée du calcium sérique et déclenchaient ainsi une réaction parathormonale. L'hypercalcémie paraît ainsi traduire une hyperdestruction osseuse par hyperparathyroïdie secondaire. L'on sait que l'hyperparathyroïdie secondaire se définit par la sécrétion exagérée de parathormone, en réponse à un déficit chronique en calcium par carence d'apport ou d'absorption, et vise à établir le niveau de la calcémie dans des valeurs normales ; ce n'est que si la riposte dépasse son but qu'une hypercalcémie peut apparaître. Dans le cas présent, il ne s'agit pas de carence, mais d'un blocage de l'activité ionique du calcium biologique, par complexion. Il n'est donc pas étonnant que nous observions une hyperparathyroïdie réactionnelle qui présente un tableau d'hyperparathyroïdie primitive.

— **A l'examen macroscopique,** les os sont déformés, épaissis et augmentés de volume, mais plus légers qu'un os normal et fragiles comme du verre. Leur surface périostée est très irrégulière et parcourue de sillons vasculaires. Mais ces manifestations sont cependant différentes selon le taux et la durée de l'intoxication :

— Chez le Lapin 1, soumis à une dose forte ayant entraîné la mort dans un temps court, l'os présente un aspect en massue ; la face externe, soumise aux pressions du poids du corps, est mitée, amincie, friable ; la face interne présente des appositions paraissant compenser millimètre pour millimètre, l'amincissement de la paroi diamétralement opposée,

— Chez les Lapins 3 et 4, soumis à une dose moindre ayant entraîné la mort dans un temps long, l'os apparaît hypertrophié sur toute sa hauteur, les corticales uniformément amincies mais renforcées par un manteau périostique réparti sur toute la surface osseuse. On observe donc des manifestations plus généralisées, en fonction de la durée plus prolongée de l'intoxication. Cependant, dans tous les cas, les manifestations opposées de destruction et de reconstruction apparaissent strictement proportionnelles.

— **L'étude histologique** permet d'observer les deux zones macroscopiquement différentes :

- L'une, largement épaissie, apparaît surtout constituée de tissu ostéoïde mal calcifié mais très riche en ostéoblastes. Le mécanisme histogénétique de cet épaississement imparfait peut donc être rapporté à une hyperostéoblastose.

— L'autre, très amincie, parfois totalement lysée, le périoste absent, présente quelques travées raréfiées envahies d'une moelle fibro-adipeuse et l'on constate l'absence presque totale des ostéoclastes et des ostéocytes. La lyse osseuse ne paraît donc pas dépendre d'une action ostéoclastique.

Comment expliquer une ostéolyse considérable associée à la disparition des ostéoclastes et des ostéocytes ? La biologie montre une phase finale d'hypoparathyroïdie qui paraît traduire une suractivité fonctionnelle. Tout se passe donc comme si l'action ostéolytique du fluor était consécutive à une hyperactivité considérable des ostéoclastes et des ostéocytes entraînant la destruction de ces cellules. L'on peut donc se demander si l'ostéolyse s'exerce par exaltation parathormonale ou par action directe du fluor sur les cellules osseuses.

— **L'étude chimique** de l'os fluoré confirme la présence de larges bordures ostéoïdes peu minéralisées de type ostéomalacique La fluorose paraît ainsi perturber le mécanisme de calcification par exaltation d'une action ostéolytique mobilisant le calcium, qui est cependant réutilisé à des néoconstructions imparfaites. Nous observons donc des mutations calciques qui suggèrent plus une action inhibitrice sur l'accrétion qu'une déminéralisation avec diminution du pool calcique. Charnot (16) trouve même un pourcentage accru de calcium dans les cendres totales de lapins intoxiqués au F2Ca, qui semble prouver une absorption augmentée.

L'on peut donc se demander qu'elle est la part de l'action directe du fluor, et celle de la parathormone, dans les phénomènes ostéolytiques qui se manifestent de façon très différente selon les taux de fluor ingéré.

Pour le préciser, nous avons soumis à une intoxication fluorée calcique, deux lapins parathyroïdectomisés.

***

## DEUXIEME LOT

### A. - ETUDE DES MANIFESTATIONS DE L'INTOXICATION FLUOREE CALCIQUE SUR LAPINS THYRO-PARATHYROIDECTOMISES

Chez le lapin, les thyroïdes et parathyroïdes étant morphologiquement indistinctes, nous avons pratiqué une exérèse totale, sur deux sujets d'expérience, l'un étant soumis à une opothérapie thyroïdienne substitutive, l'autre laissé temporairement sans aucun traitement hormonal.

### LAPIN 5

**Dose** : 300 mg de F2Ca par kg de poids vif furent ajoutés à la ration quotidienne, sans aucun traitement hormonal compensateur.

**Poids** :

| JOURS | LAPIN 5 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 1465 | 1002 |
| 10 | 1380 | 976 |
| 20 | 1410 | 1175 |
| 30 | 1463 | 1235 |
| 40 | 1440 | 1254 |
| 50 | 1355 | 1325 |
| 60 | 1310 | 1420 |
| 70 | 1325 | 1463 |
| 80 | 1340 | 1550 |
| 90 | 1308 | 1687 |
| 100 | 1280 | 1697 |
| 110 | 1295 | 1746 |
| 120 | 1295 | 1810 |
| 130 | 1310 | 1905 |
| 140 | 1280 | 1987 |
| 150 | 1302 | 2010 |
| 157 | 1276 | 2065 |

**Clinique** :

Peu de suites opératoires, la croissance paraît normale pendant 6 semaines, puis on observe :

— une perte de poids sensible mais progressive ;

— des troubles digestifs caractérisés par une constipation tenace ;

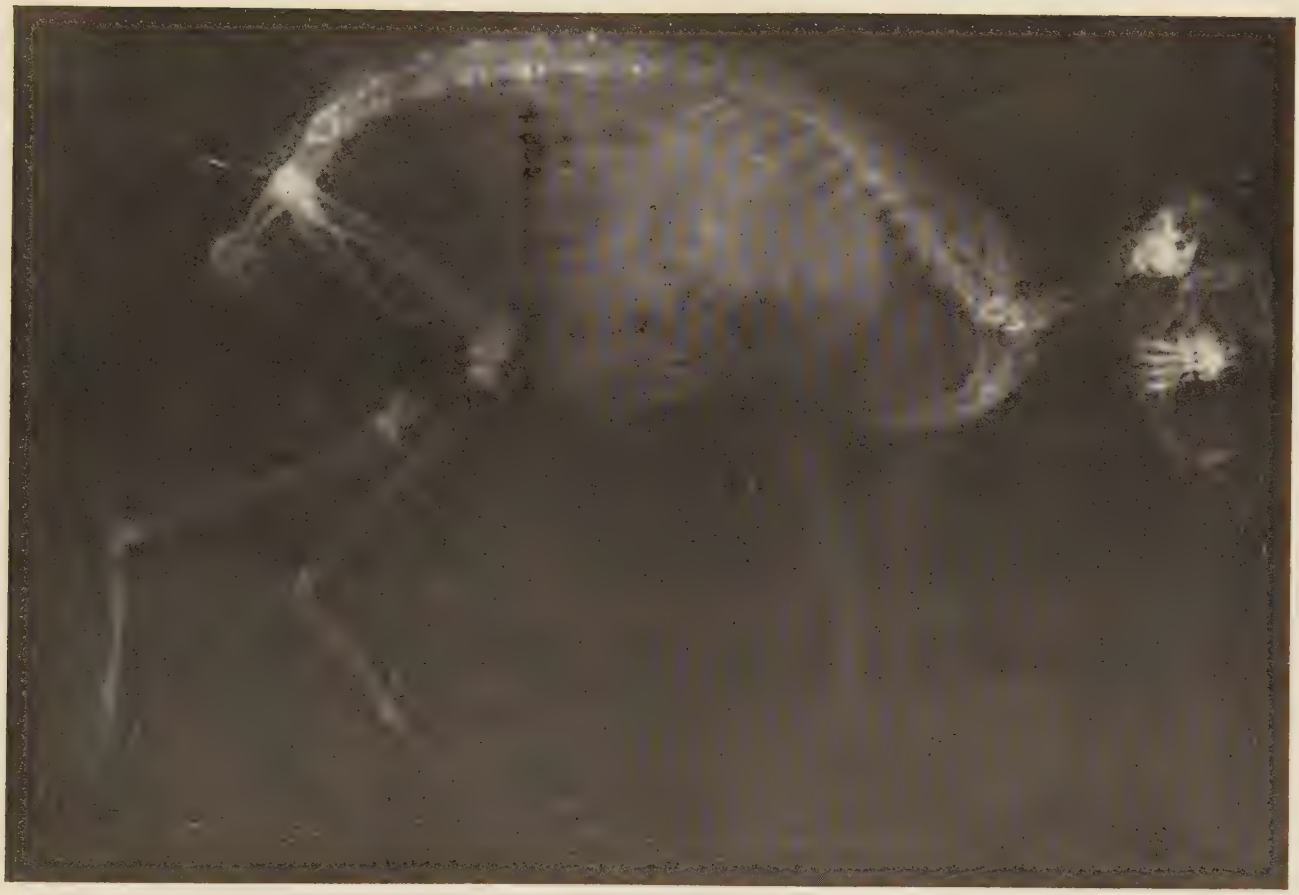
— une marche difficultueuse et une certaine apathie ;

— une sorte de bouffissure de la face, avec des paupières épaissies ;

— une chute de poils considérable.

Ce tableau évoquant certaines manifestations de type myxoedémateux, nous avons institué un traitement de thyroxine, à dose faible (1 goutte d'un sol. à 1 mg/Ml dans l'eau de boisson quotidienne).

Ce lapin abattu le 157ème jour, présentait alors un état d'extrême maigreur et une certaine torpeur, sans troubles locomoteurs.



LAPIN 5

Intoxication au F2Ca après exérèse des parathyroïdes.

— densité radiologique normale ;

— aucune manifestation ostéogénétique ;

— les incisives supérieures ne sont pas allongées.

**Radiologie :**

L'ensemble du squelette présente une densité radiologique sensiblement normale. On observe cependant au niveau des os longs, un certain élargissement des diamètres des cavités médullaires, notamment sur les radius et cubitus, mais aucune manifestation ostéogénétique radio visible.

**Biologie**

| Jours | Calcémie mg/l | Phosphorémie mg/l |
|---|---|---|
| 1 | 76 | 115 |
| 30 | 75 | 105 |
| 60 | 92 | 108 |
| 90 | 90 | 118 |
| 120 | 94 | 102 |
| 150 | 88 | 107 |

**Examen macroscopique**

**Les os** présentent une coloration normale et apparaissent normalement calcifiés. On observe de très légères traînées blanchâtres, de consistance ferme, de surface extrêmement lisse, plus particulièrement sur les radius et cubitus. Le volume, le poids et la densité de ces os paraissent normaux.

**Les dents** présentent une surface d'émail irrégulière, mais aucun allongement des incisives supérieures en arc de cercle, comme nous l'avons constamment observé sous l'action du F2Ca.

**La mandibule** apparaît bien calcifiée tant au niveau de l'os basal que de l'os alvéolaire.

**Examen microscopique**

— Hypophyse normale,

— Capsules surrénales normales,

— Reins hémorragiques,

— Moelle thoracique montrant une activité hémato-poiétique normale et d'aspect histologique habituel.

## LAPIN 6

**Dose :** 300 mg de F2Ca par kg de poids vif furent ajoutés à la ration quotidienne - injection intramusculaire bi-hebdomadaire de thyroxine (1 mg).

**Poids :**

| JOURS | LAPIN 6 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 1512 | 1002 |
| 10 | 1464 | 976 |
| 20 | 1480 | 1175 |
| 30 | 1493 | 1235 |
| 40 | 1360 | 1254 |
| 50 | 1324 | 1325 |
| 60 | 1310 | 1420 |
| 70 | 1242 | 1463 |
| 80 | 941 | 1550 |
| 90 | 1123 | 1687 |
| 100 | 1225 | 1697 |
| 110 | 1110 | 1746 |
| 120 | 1265 | 1810 |
| 130 | 1135 | 1905 |
| 140 | 1142 | 1987 |
| 150 | 1197 | 2010 |
| 157 | 1210 | 2065 |

**Clinique :**

Rétablissement rapide après intervention, et croissance normale pendant plus de deux mois ; puis, très brutalement se manifestent d'importants troubles cliniques :

— une perte de poids considérable en quelques jours,

— des troubles digestifs de type diarrhée profuse,

— des troubles nerveux caractérisés par une agressivité marquée, de l'hyperexcitabilité et une agitation intense,

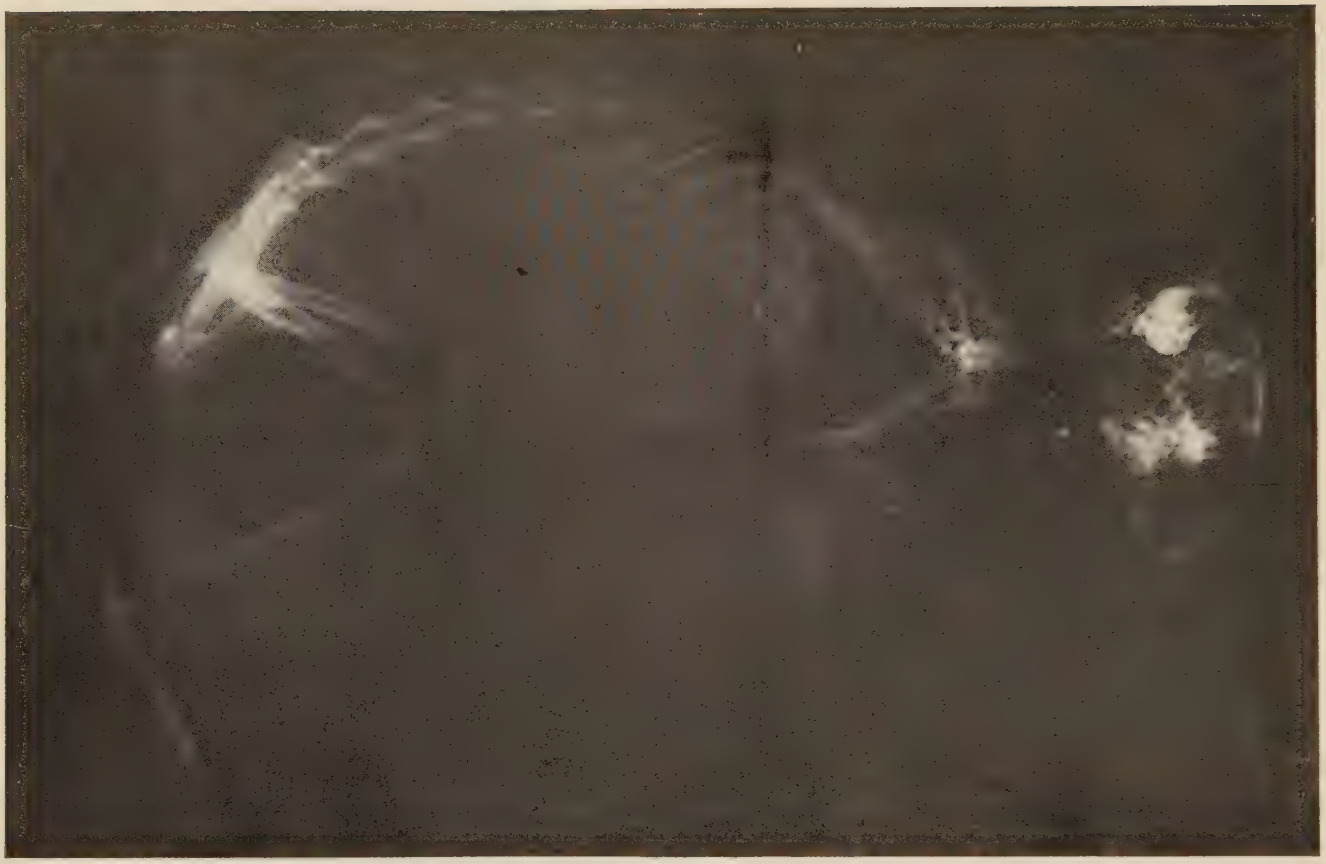
— des troubles du comportement caractérisés par un total désintéressement de la nourriture, mais par contre, une sorte de boulimie pour le bois de sa cage.

Ce tableau évoque surtout une hyperthyroxinémie par surdosage et, effectivement l'arrêt du traitement hormonal suffit à rétablir un comportement normal et une nette reprise de poids.

Ce lapin fut abattu le 157ème jour, dans un état squelettique, légèrement ankylosé, mais manifestant un certain tonus.

**Radiologie :**

L'ensemble du squelette présente une radio densité sensiblement normale. On observe un certain élargissement des diamètres des cavités médullaires et de légères appositions sous périostées d'aspect flou au niveau des radius et cubitus, plus condensé sur les tibias.



LAPIN 6

Intoxication au F2Ca après exérèse des parathyroïdes et traitement hormonal de thyroxine.
— élargissement des diamètres médullaires,
— légères appositions périostées sur les os longs,
— les incisives ne sont pas allongées en arc de cercle.

**Biologie :**

| Jours | Calcémie mg/l | Phosphorémie mg/l |
|---|---|---|
| 1 | 64 | 120 |
| 30 | 82 | 104 |
| 60 | 66 | 115 |
| 90 | 98 | 90 |
| 120 | 64 | 80 |
| 150 | 94 | 105 |

**Examen macroscopique :**

— **Les os** ont dans l'ensemble, une coloration normale, mais sont parsemés d'appositions blanchatres de surface assez lisse et régulière, nettement plus tourmentée au niveau des radius et cubitus. De volume et de poids très légèrement augmentés, mais de densité normale, les os ont un aspect bien calcifié, sauf au niveau des exostoses, qui ont une consistance de craie tendre.

— **Les dents** présentent une surface d'émail irrégulière, mais comme chez le lapin précédent, on n'observe aucun allongement des incisives supérieures en arc de cercle.

**Examen microscopique :**

— Hypophyse normale,

— Capsules surrénales normales,

— Reins hémorragiques avec présence de nombreux hématies dans les canaux excréteurs,

— Moelle thoracique montrant une moelle adipeuse. mais une activité hématopioétique normale,

— Os (coupe longitudinale du radius au niveau des exostoses) :

On a l'impression d'un élargissement du diamètre médullaire occupé par un tissu graisseux comportant vers les extrémités des plages d'hématopoièse active.

Sur l'un des bords. l'étui diaphysaire apparaît normal ainsi que le périoste. Au contraire, sur le bord opposé s'observe un épaississement externe inegal, avec plusieurs saillies arrondies dont une est volumineuse. Elles sont constituées de massifs plus ostéoïdes que vraiment osseux, riches en ostéoblastes disposés concentriquement au pourtour de canaux parcourus de vaisseaux. Ces formations ont une coloration éosinophile homogène, mais apparaissent peu calcifiés et l'on n'observe aucune ligne d'apposition cémentique. Il est intéressant de noter que ces massifs hyperostéoïdes sont bordés par un périoste fortement épaissi, avec. dans la région immédiatement sous périostée, une véritable pullulation ostéoblastique.

On est donc en droit de se demander si ces manifestations ne sont pas le résultat d'une exaltation anormale du périoste, ayant pour résultat une ostéogénèse périostique imparfaite. Notons l'absence de toute activité ostéoclastique.

A

B

LAPIN 6

*En A :* Radius, vue au G 40 du massif hyperostéoïde : épaississement périosté - os peu calcifié de coloration homogène.

*En B :* Radius, vue au G 125 de la région périostée et sous périostée du massif hyperostéoïde intense prolifération ostéoblastique sous périostée.

A

B

*En A :* Radius - coupe longitudinale au G 3. La cavité médullaire est élargie - d'un côté, l'étui diaphysaire est sensiblement normal ; de l'autre très épaissi et l'on observe plusieurs saillies arrondies constituées de massifs ostéoïdes.

*En B :* au G 6 le bord diaphysaire apparaît irrégulièrement épaissi. On note un véritable champignon que dessine le massif hyperostéoïde, en bas à droite.

## B. - CONCLUSIONS PATHOGENIQUES

Après thyro-parathyroïdectomie, **le tableau clinique** de la fluorose calcique est nettement moins sévère, essentiellement dominé par des manifestations consécutives à l'ablation glandulaire. L'examen radiologique révèle une légère augmentation des diamètres médullaires et des manifestations ostéogénétiques très discrètes. **Le tableau biologique** est caractérisé par une calcémie basse mais relativement stable, probablement par ostéolyse passive de nature physico-chimique, traduisant un équilibre entre le calcium extracellulaire et le calcium osseux labile. **L'histologie** montre d'un côté un étui diaphysaire sensiblement normal, sans analogie avec la fonte osseuse observée à ce niveau chez le lapin 1 ; du côté opposé existe une ostéogénèse imparfaite, constituée de tissu ostéoïde mal calcifié, mais d'origine périostée et non endostale.

On observe donc encore après suppression du mécanisme régulateur du calcium. certaines manifestations d'ostéolyse et d'ostéogénèse. Dans l'impossibilité de procéder à une opothérapie compensatrice de calcitonine de synthèse, il est difficile d'apprécier si l'ostéolyse est secondaire à une action directe du fluor ou à la privation de l'hormone qui s'oppose normalement au catabolisme osseux. Nous constatons cependant que cette lyse ne n'exerce pas profondément dans la masse osseuse, mais uniquement sur la paroi interne de l'os, ce qui suggère une action chimique directe favorisée par l'absence de freination calcitonienne. Les constructions ostéogénétiques sous-périostées toujours imparfaites, mais exactement proportionnelles au degré de l'ostéolyse. paraissent essentiellement réactionnelles.

On observe aussi que les manifestations sont nettement plus importantes chez le lapin 6 soumis à des injections de thyroxine que chez le lapin 5 laissé sans traitement hormonal. Il semble donc qu'il puisse exister une action synergique de la thyroxine et du fluor au niveau de l'os. De Edds (25) a constaté que l'absorption de thyroxine facilite l'apparition des lésions de la fluorose, et Wilson (90) pense que l'hormine est susceptible de sensibiliser l'organisme à l'action des fluorures. Nous savons en tout cas que l'hormone accélère la croissance enchondrale osseuse, tant par action sur les cellules, que sur le système vasculaire. Elle accélère les processus d'ostéolyse et d'ostéogénèse aboutissant à la formation de l'os adulte, et d'une façon générale stimule tous les processus métaboliques de l'organisme. Son mécanisme d'action est encore inconnu, (74) mais cependant Hooft et Wermassen (49) ont démontré que l'hormone intervenait dans le métabolisme phospho-calcique en libérant le calcium osseux. Il est donc probable que cette action calciprive est exaltée en l'absence de frein calcitonien. Ayant précédemment mis en évidence que. à l'inverse de la thyroxine, le fluor entraîne une sidération métabolique et stoppe la croissance osseuse, il semble donc qu'il n'existe aucune relation entre la thyroxine et le fluor.

Mais on observe surtout que les manifestations de l'ostéofluorose. chez des lapins privés de tout le système régulateur du métabolisme du calcium, sont considérablement moindres que celles du lapin I soumis à une intoxication identique. Il est donc bien évident que l'action ostéolytique du fluor passe normalement par ce système ; mais est-ce qu'il déclenche une hypersécrétion de parathormone ou exalte la résorption parathormonale ? Nous avons vu que, à dose forte, le fluor détermine une hypersécrétion réactionnelle, très certainement en masquant l'activité ionique du calcium sanguin ; mais à dose faible il ne détermine ni hypercalcémie, ni aucun signe de réaction parathyroïdienne, et pourtant l'ostéolyse est beaucoup plus importante que chez des lapins privés de parathyroïdes : l'ion fluor apparaît ainsi comme un complexeur du calcium, mais surtout comme un facteur exaltant la résorption parathormonale au même titre que l'acide citrique. L'on sait en effet que l'acide citrique facilite l'ostéolyse en liaison avec le système vitamino-hormonal de régulation calcique, et que l'acidose augmente l'ionisation du calcium osseux. Tout se passe donc comme si le fluor, par affinité pour les ions $H^+$, augmentait l'acidose locale et exaltait ainsi l'action de l'hormone sur le tissu osseux.

## C. - MECANISME HISTO-PATHOGENIQUE DE L'OSTEOFLUOROSE

Nos conclusions expérimentales précédentes permettent de différencier deux phases bien distinctes dans l'apparition des lésions de l'ostéofluorose : l'une d'accumulation du fluor dans l'os (phase chimique), l'autre d'envahissement du milieu intérieur (phase hormonale).

a) **Durant la phase accumulative**, les ions fluor semblent d'abord se fixer rapidement au cristal osseux, par simple échange avec les ions OH -, du fait d'un isomorphisme presque parfait (30) ; puis, ultérieurement et plus lentement s'incorporent à la structure même du cristal, sous forme de fluoroapatite (47). De tels remaniements et substitutions modifient la composition des sels osseux et les propriétés biologiques de l'os qui est constamment le siège de processus anaboliques et cataboliques ; il en résulte des structures diverses et des propriétés mécaniques différentes du tissu osseux (22). La surcharge fluorée entraîne ainsi des perturbations métaboliques qui se manifestent par des soufflures traduisant un affaiblissement de la résistance osseuse.

La phase primitive de l'ostéofluorose se caractérise donc par une dissociation des séquences normales d'ostéolyse et d'ostéogénèse secondaire aux changements des propriétés biologiques du cortex fluorosé, et non à l'action directe du fluor sur les cellules osseuses.

b) **La deuxième phase de l'intoxication fluorée**, se caractérise par un refus de l'os à une surcharge d'ions fluor qui envahissent le milieu intérieur et facilitent l'ostéolyse en liaison avec le système hormonal de régulation calcique.

— L'action directe du fluor sur les cellules osseuses, que l'on observe chez les lapins privés de tout le système régulateur du métabolisme calcique, ne se traduit en effet que par une ostéolyse mineure et des reconstructions à visée compensatrice, comme sur tout os mécaniquement diminué. Cependant, cette ostéogénèse est imparfaite puisque les ostéoblastes produisent une matrice organique abondante mais mal calcifiée : le fluor entrave donc la minéralisation normale de la matrice organique. On invoque souvent pour l'expliquer une action anti-enzymatique, tant sur la phosphatase alcaline étroitement liée à la calcification, que sur les métallo-enzymes (69). Mais une collusion entre les ions F - et H + n'est pas invraisemblable étant donné que l'halogène présente une affinité particulière pour l'hydrogène auquel il se combine même dans les conditions les plus défavorables (21). La formation de FH paraît être une épine irritative suffisante pour expliquer une hyperplasie des éléments organiques et faire obstacle à la minéralisation. Ainsi, l'hypersensibilité des tissus jeunes aux fluorures s'expliquerait par leur plus grande activité métabolique, mais aussi par le grand nombre d'ions H + présents dans leur structure.

— Par contre, l'action ostéolytique du fluor, par l'intermédiaire de la parathormone, est considérable, et paraît se faire par deux mécanismes différents mais qui peuvent être associés : soit par hypersécrétion, soit par exaltation de la résorption parathormonale.

A dose forte, la libération brutale et massive du fluor osseux dans le milieu sanguin peut masquer la fraction ionisée, biologiquement active, du calcium sérique et déclencher une réaction parathyroïdienne. Le fait majeur de l'intoxication fluorée paraît donc être une hyperostéoclasie engendrée par l'affinité de l'ion F - pour le calcium. De nombreux auteurs affirment d'ailleurs que des doses massives de calcium retardent ou empêchent l'apparition des lésions de l'ostéofluorose (5). Les manifestations de cet hyperparathyroïdisme secondaire rappellent celles de l'hyperparathyroïdisme primitif : la localisation sévère et constante des lésions au niveau des maxillaires évoque notamment la sensibilité de l'os alvéolaire aux extraits parathyroïdiens, mise en évidence par Held (43).

Cependant, à dose faible, la libération plus progressive du fluor osseux ne détermine aucune réaction parathyroïdienne mais paraît exalter l'action de l'hormone sur le tissu osseux. On sait que la parathormone agit en détruisant l'os ancien par un mécanisme cellulaire mettant en jeu les ostéoclastes et les ostéocytes. Talmage et Eliott ont effectivement montré que l'hormone provoque une déminéralisation aux dépens des zones d'os les plus profondement enfouies et hors de l'action des ostéoclastes (64). Cette déminéralisation dans l'épaisseur même du tissu osseux est imputable à des ostéocytes qui, sous l'influence de la parathormone, réalisent une lyse péri-ostéocytaire. Les lésions « de mité » pathognomoniques de la fluorose, qui se caractérisent par un nombre augmenté d'ostéocytes, logés dans des lacunes anormalement grandes et parfois confluentes, paraissent donc bien traduire une déviation à tendance catabolique du remaniement péri-lacunaire normal, par exaltation parathormonale. La fonte corticale avec lyse cellulaire que nous observons chez nos lapins morts d'intoxication fluorée paraît être l'aboutissement de ce mécanisme considérablement exalté. Le détail de la résorption parathormonale est en effet l'objet de nombreuses hypothèses, mais il est cependant généralement admis que l'hormone provoque une augmentation locale d'acides organiques : citrique et lactique surtout (68). L'élévation du taux des acides organiques apparaît ainsi aussi essentielle dans le processus de déminéralisation, que la phase basophile dans le processus inverse de minéralisation. Il est évident que la formation d'un acide minéral, par affinité du fluor pour les ions H +, en augmentant l'acidose locale, doit exalter l'action de l'hormone tant au niveau des ostéoclastes que des ostéocytes. L'importance de la mobilisation du calcium osseux s'explique ainsi par la surface considérable d'échanges que représente les parois des lacunes ostéocytaires et des canalicules.

Mais comment expliquer la cytolyse ? Vaes (88) a montré récemment que l'action parathormonale se manifeste au niveau des membranes des cellules osseuses en libérant les hydrolases acides des lysosomes ; la décharge simultanée d'enzymes lytiques et des ions H + dans les espaces extracellulaires serait responsable de l'attaque des constituants organiques et du minéral de la matrice osseuse. Les ostéoclastes utiliseraient donc les mécanismes généraux de digestion lysosomiale intra-cellulaire, en y ajoutant une phase de digestion extracellulaire (59). En présence de fluor, tout se passe donc comme si les membranes lysosomiales étaient brutalement rompues, par l'action conjuguée d'acides organiques et minéraux, et libéraient massivement les enzymes lytiques dans le milieu intra et extracellulaire, entraînant autolyse et ostéolyse.

La libération du fluor osseux dans le milieu intérieur détermine donc des manifestations ostéolytiques, en liaison avec le système régulateur du métabolisme phospho-calcique. Par affinité pour le calcium sérique, l'ion fluor est susceptible de déclencher une réaction parathormonale, mais par combinaison avec les ions H + il augmente surtout l'acidose pocale et exalte la résorption parathormonale.

## TROISIEME LOT

### A. - ETUDE DES MANIFESTATIONS DE L'INTOXICATION FLUOREE ET PHOSPHATEE CALCIQUE

#### LAPIN 7 :

**Dose** : 100 mg de F2Ca associés à 3 g de phosphate tricalcique par kg de poids vif furent ajoutés quotidiennement à la ration alimentaire de ce lapin.

**Poids** :

| JOURS | LAPIN 7 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 1175 | 1002 |
| 10 | 1124 | 976 |
| 20 | 1184 | 1175 |
| 30 | 1237 | 1235 |
| 40 | 1283 | 1254 |
| 50 | 1356 | 1325 |
| 60 | 1389 | 1420 |
| 70 | 1442 | 1463 |
| 80 | 1498 | 1550 |
| 90 | 1467 | 1687 |
| 100 | 1479 | 1746 |
| 110 | 1357 | 1810 |
| 120 | 1293 | 1905 |
| 130 | 1134 | 1987 |
| 140 | 1094 | 2010 |
| 150 | 1020 | 2065 |
| 160 | 1024 | 2134 |
| 170 | 1016 | 2197 |
| 178 | 995 | 2238 |

**Clinique** :

— Les premiers symptômes se manifestent vers la fin du 3ème mois, par quelques troubles digestifs mineurs, une vivacité diminuée sans troubles caractérisés de la motricité. L'évolution est lente et jusqu'au 5ème mois, on n'observe guère qu'une perte de poids très progressive.

— Puis les troubles digestifs s'accentuent brutalement, (diarrhées intermittentes, anorexie) tandis que se manifeste une ankylose du train arrière, rendant la marche difficultueuse.

— La mort survient spontanément le 178ème jour, dans un état d'extrême cachexie.

**Radiologie** :

— L'ensemble du squelette évoque l'état clinique de cachexie : la cage thoracique est étroite, le bassin déformé et il existe une cyphoscoliose accentuée.

— Au niveau du crâne on observe une nette augmentation de la radio densité ; les os de la voûte apparaissent épaissis ; le bord basilaire de l'os mandibulaire, très souligné ; les travées osseuses alvéolaires ont l'aspect de fibres grossières et épaissies.

— Les os longs des membres inférieurs apparaissent très augmentés en diamètre, uniformément sur toute leur hauteur, par d'importantes appositions périostées radiologiquement denses et de contour régulier. Les corticales sont généralement très soulignées, mais plus particulièrement sur les tibias, où l'épaississement et la densification de la trame osseuse donne un aspect condensé, en os d'ivoire. On observe au contraire, sur les épiphy-

— A —

— B —

LAPIN 7

Intoxication fluorée et phosphatée calcique.
— A — : Hypertrophie osseuse et épaississement cortical type pagétique.
— B — : Déformation de la tubérosité ischiatique.

ses supérieures des radius, de volumineux ostéomes d'aspect cotonneux. sans limite corticale lisible.

— Au niveau du bassin la densité radiologique est très diminuée. mais par contre les bords des ailes iliaques et les sourcils cotyloïdiens apparaissent nettement soulignés. Le cadre ischio-pubien est très radio clair, hypertrophié et considérablement déformé par angulation à 90° de la tubérosité ischiatique droite.

**EXAMEN MACROSCOPIQUE DES TISSUS DURS :**

— **Les os** présentent une coloration blanc jaunâtre, d'aspect plus crayeux au niveau du volumineux ostéome du radius. Un volume presque triplé par un manteau ostéophytique lisse et régulier, plus tourmenté sur les radius.

Les os longs apparaissent hypertrophiés sur toute leur hauteur, d'un poids nettement augmenté et d'une densité telle que ces os coulent à pic lorsqu'on les immerge. Leur consistance est dure et la pression des doigts ne donne aucune impression de crépitation parcheminée. On n'observe aucune lésion de mité.

Les ailes iliaques sont épaissies, rougeâtres et laissent transparaître un tissu spongieux hyperhémique. La tubérosité ischiatique est hypertrophiée, complètement déformée, et présente une angulation à 90°.

Les surfaces articulaires sont normales ; il n'existe pas de calcifications ligamentaires et les trous nourriciers n'apparaissent pas élargis.

— **Les dents** sont moins usées que lors d'intoxication au F2Ca seul et surtout les incisives supérieures ne sont pas allongées en arc de cercle, comme nous l'avons constamment observé lors d'intoxication fluorée.

— **La mandibule** est épaissie, mais de consistance ferme. tant au niveau de l'os basal que de l'os alvéolaire. Il n'existe aucune mobilité dentaire de type parodontose.

**EXAMEN MICROSCOPIQUE DES TISSUS MOUS :**

— Hypophyse normale,
— Thyroïdes normales,
— Foie normal,
— Rate normale,
— Reins légèrement congestifs.
— Surrénales hypertrophiées,
— Estomac : gastrite chronique.

## LAPIN 8

**Dose** : 300 mg de F2Ca, associés à 3 g de phosphate tricalcique par kg de poids vif, furent ajoutés à la ration quotidienne de ce lapin.

**Poids** :

| JOURS | LAPIN 8 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 1140 | 1002 |
| 10 | 1162 | 976 |
| 20 | 1120 | 1175 |
| 30 | 1176 | 1235 |
| 40 | 1250 | 1254 |
| 50 | 1325 | 1325 |
| 60 | 1260 | 1420 |
| 70 | 1255 | 1463 |
| 80 | 1201 | 1550 |
| 90 | 1185 | 1687 |
| 100 | 1172 | 1697 |
| 110 | 1127 | 1746 |
| 120 | 1175 | 1810 |
| 130 | 1017 | 1905 |
| 140 | 1024 | 1987 |
| 150 | 997 | 2010 |
| 157 | 987 | 2065 |

**Clinique** :

— Les premiers symptômes apparaissent vers le 60ème jour de l'intoxication et sont nettement plus intenses que ceux observés chez le lapin 7 soumis à une intoxication fluorée et phosphatée calcique, dans un rapport fluor/phosphate moins élevé. On observe des alternances de diarrhée et de constipation ; la marche d'abord difficultueuse devient rapidement impossible. Le bassin paraît déformé, déporté vers la gauche de l'axe vertébral, tandis que la patte arrière droite est en complète extension le long du corps.

— L'évolution est lente. la perte de poids progressive et à la mort spontanée au 157ème jour, l'état de cachexie est manifeste.

**Radiologie** :

— L'ensemble du squelette présente une radio transparence très augmentée, particulièrement accentuée au niveau de la colonne vertébrale et du bassin.

— Les os longs apparaissent clairs, aérolaires, les travées raréfiées, cependant soulignées par des corticales radiologiquement denses. Le rapport entre l'épaisseur de l'os cortical et celle de l'ensemble de la diaphyse est très diminué. Le fémur droit paraît déformé et présente une incurvation convexe en dehors ; les lésions prédominent au niveau de l'épiphyse supérieure. extrêmement radio-transparente et totalement déformée. On note un aspect ovulaire de la tête fémorale, comme on l'observe dans la coxopathie pagétique.

— Le cadre ischio-pubien et les ailes iliaques apparaissent aussi très radio-transparentes. d'aspect porotique. La dernière vertèbre lombaire est complètement déformée, écrasée en coin et son apophyse transverse gauche totalement noyée dans l'articulation sacro-iliaque.

LAPIN 8

intoxication fluorée et phosphatée calcique.
— Radio transparence de la colonne vertébrale et du bassin
Les incisives supérieures ne sont pas allongées en arc de cercle.

LAPIN 8

Intoxication fluorée et phosphatée calcique.
— Déformation du bassin ; la dernière lombaire est écrasée en coin et soudée à l'aile iliaque.

**EXAMEN MACROSCOPIQUE DES TISSUS DURS :**

— **Les os** présentent :

Une coloration blanc crayeux, un volume augmenté par des appositions périostées. un poids légèrement augmenté, mais une très faible densité telle que ces os flottent à la surface de l'eau. Il n'existe aucune lésion de mité sur les os longs, mais le bassin est déformé, tant dans le plan vertical que transversal, comme enroulé sur lui-même. par calcification de la dernière lombaire à l'aile iliaque gauche. Cette vertèbre est d'un côté. écrasée en coin. de l'autre. élargie en trapèze et la colonne vertébrale présente à ce niveau une angulation très accentuée.

— **Les dents** ne sont pas allongées en arc de cercle, mais présentent une surface d'émail érodée très irrégulière.

— **L'os basal mandibulaire** est élargi, boursouflé, mais il n'existe aucune mobilité dentaire de type parodontose.

**EXAMEN MACROSCOPIQUE DES TISSUS MOUS :**

— Hypophyse normale,
— Thyroïdes normales,
— Foie normal,
— Reins normaux,
— Capsules surrénales volumineuses.
— Estomac : gastrite chronique.

B. - **CONCLUSIONS PATHOGENIQUES** -

L'apport de phosphate de chaux lors d'intoxication fluorée expérimentale retarde considérablement l'apparition des troubles cliniques et détermine des lésions. au niveau des os longs, qui apparaissent moins sévères. On observe chez le lapin 7, une hypertrophie osseuse généralisée à toute la hauteur de l'os, avec des manifestations d'ostéolyse et d'ostéogénèse qui rappellent celles observées chez les lapins 3 et 4, soumis à dose bien moindre de fluor. Mais surtout, l'absence de lésions de mité et d'allongement des incisives supérieures en arc de cercle, qui paraissent être des signes pathognomoniques de fluorose grave chez le lapin, suggère une diminution du taux d'absorption des fluorures. On observe, par contre, au niveau de la colonne vertébrale et du bassin, un aspect porotique que nous n'avons jamais observé lors de fluorose expérimentale et qui apparaît très différent selon le rapport fluor/phosphate ingéré. Lorsque ce rapport est élevé (lapin 8) la porose est nettement plus accentuée que lorsque ce rapport est trois fois moindre (lapin 7), ce qui suggère une diminution de l'absorption intestinale du calcium, parallèlement à celle du fluor. Ce rapport F/P paraît également influencer les manifestations ostéogénétiques au niveau des os longs ; on observe en effet chez le lapin 7 soumis à de petites doses de fluor associées à beaucoup de phosphate tricalcique, une exaltation de l'ostéogénèse donnant un aspect ivoire, de type ostéoclérotique. La densité très augmentée de ces os et la consistance dure des appositions périostées suggèrent en outre, un rapport Ca/P plus élevé. Certaines valeurs particulièrement basses du rapport F/P paraissent donc entraîner une ostéogénèse exaltée et moins imparfaite que lors de fluorose simple. L'action du phosphate de chaux semble donc s'exercer. tant sur l'absorption intestinale du fluor, que sur celle du calcium :

— **L'apport d'ions Ca.** en excès, entraîne vraisemblablement la reconstitution du sel dissocié par HcL gastrique et son élimination dans la lumière digestive, d'où, absorption moindre de fluor et manifestations moins sévères de fluorose.

Mais un grand nombre d'ions Ca sont entraînés simultanément par le même mécanisme. Beaucoup d'autres ne sont certainement pas assimilés, du fait des lésions constantes déterminées par les fluorures sur la paroi duodénale, lieu électif d'absorption calcique (64). On peut admettre enfin comme il est écrit fréquemment (65) (66) (67) que le calcium est d'autant mieux absorbé qu'il y a moins de phosphore dans les ingesta, et qu'un régime trop riche en phosphore est capable de réduire l'absorption du calcium (65). L'adjonction de phosphate tricalcique à la ration ne paraît donc pas apporter d'ions calcium assimilables et les manifestations observées suggèrent une ostéoporose d'apport calcique.

— **L'apport d'ions phosphate** en excès semble au contraire entraîner une absorption augmentée, qui se fait d'ailleurs en milieu alcalin à un niveau beaucoup plus bas que celle du calcium, donc hors de l'action des fluorures sur la muqueuse digestive. Ces ions ont une action hypocalcémiante déjà observée par ALBBRIGHT en 1930 (68) et que GOLDSMITH, en 1965, a préconisé dans le traitement des hypercalcémies d'origine diverses (69). Le mode d'action de ces phosphates est encore mal élucidé ; il semble qu'ils agissent en diminuant la résorption osseuse et en favorisant la déposition des sels phosphocalciques au niveau de l'os (70).

## QUATRIEME LOT

### A. - ETUDES DES MANIFESTATIONS DE L'INTOXICATION AUX PHOSPHATES NATURELS

### LAPIN 9

**Dose :** 1,66 g de phosphates naturels, correspondant à un taux de fluorure de calcium de 100 mg, furent ajoutés à la ration quotidienne de ce lapin.

**Poids :**

| JOURS | LAPIN 9 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 977 | 1002 |
| 10 | 1016 | 976 |
| 20 | 1086 | 1175 |
| 30 | 1042 | 1235 |
| 40 | 1013 | 1254 |
| 50 | 1099 | 1325 |
| 60 | 1019 | 1420 |
| 70 | 986 | 1463 |
| 80 | 967 | 1550 |
| 90 | 1025 | 1687 |
| 100 | 1056 | 1697 |
| 110 | 965 | 1746 |
| 120 | 926 | 1810 |
| 130 | 989 | 1905 |
| 140 | 1098 | 1987 |
| 150 | 1187 | 2010 |
| 160 | 1164 | 2065 |
| 170 | 1142 | 2099 |
| 180 | 1167 | 2165 |
| 190 | 1198 | 2200 |
| 204 | 1123 | 2237 |

**Clinique :**

On observe un arrêt de croissance et une perte de poids progressive . des troubles digestifs chroniques, caractérisés par une alternance de diarrhées et de constiptaion et une certaine inappétence. Une ankylose du train arrière apparaît progressivement et entraîne une marche difficultueuse.

Au 204ème jour de l'intoxication, le lapin présente spontanément une paralysie totale postérieure, rapidement suivie de mort. L'état de cachexie est extrêmement prononcé.

**Radiologie :**

— **De face :**

On observe une nette angulation de la colonne lombaire par fracture d'un corps vertébral, et une déformation du bassin par double fracture des 2 os iliaques à la hauteur des cavités cotyloïdes. L'apophyse transverse gauche de la dernière vertèbre lombaire est totalement noyée dans l'articulation sacro-iliaque.

— **De profil :**

Le squelette entier présente une augmentation très importante de la radio-transparence.

Les os apparaissent soufflés, les cavités médullaires très augmentées de diamètre, les corticales des os longs amincies, mais renforcées par des appositions sous périostées floues, d'aspect cotonneux.

LAPIN 9

Intoxication aux phosphates naturels.

— Angulation de la colonne vertébrale par fracture d'un corps vertébral

— Double fracture des 2 os iliaques à la hauteur des cavités cotyloïdes

— la dernière lombaire est noyée dans l'articulation sacro-iliaque

**ANATOMO-PATHOLOGIE :**

## I. - ETUDE MACROSCOPIQUE DES TISSUS DURS

A. - **Les os présentent :**

— une coloration blanc crayeux,

— une surface assez régulière, plus tourmentée par des appositions externes sur radius-cubitus-tibias.

— un poids largement diminué ; une densité extrêmement faible,

— une consistance de balle de ping pong, donnant la sensation de crépitation parcheminée, très accentuée au niveau des corticales des os longs, qui, par endroits, laissent transparaître une moelle hémorragique,

— l'articulation sacro-iliaque est complètement déformée, entraînant une angulation de la colonne vertébrale. A ce niveau, la surface articulaire gauche du sacrum est totalement lysée et remplacée par une large soudure entre l'apophyse tranverse de la dernière lombaire et la fesse iliaque interne.

B. - **Les dents** sont usées et présentent un émail hypoplasié. Les incisives supérieures sont allongées en arc de cercle.

C. - **La mandibule** est soufflée, parsemée d'une multitude de petits trous de mité. Les orifices vasculaires sont très augmentés en diamètre.

## II. - ETUDE MACROSCOPIQUE DES TISSUS MOUS

— Hypophyse normale.

— Thyroïdes normales.

— Foie lithiase biliaire.

— Reins congestifs et hypertrophiés.

— Surrénales normales,

— Estomac légère gastrite congestive.

## LAPIN 10

**Dose :** 4,98 g de phosphates naturels, correspondant à 300 mg de fluorure de calcium furent ajoutés à la ration quotidienne de ce lapin.

**Poids :**

| JOURS | LAPIN 10 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 929 | 1002 |
| 10 | 987 | 976 |
| 20 | 1103 | 1175 |
| 30 | 1135 | 1245 |
| 40 | 1098 | 1254 |
| 50 | 1017 | 1325 |
| 60 | 1089 | 1420 |
| 70 | 1127 | 1463 |
| 80 | 1135 | 1550 |
| 90 | 1112 | 1687 |
| 100 | 1100 | 1697 |
| 110 | 1062 | 1746 |
| 120 | 1010 | 1810 |
| 130 | 1097 | 1905 |
| 140 | 1134 | 1987 |
| 150 | 1145 | 2010 |
| 160 | 1087 | 2065 |
| 176 | 1098 | 2099 |

**Clinique :**

Le tableau est très voisin du précédent. On observe une perte de poids et une ankylose des membres postérieurs.

Au 176ème jour, une fracture spontanée de la diaphyse tibiale nous a obligé à abattre l'animal, totalement cachectique.

**Radiologie**

L'ensemble du squelette apparaît encore plus radio transparent que chez le lapin précédent. soumis à dose moindre.

Les os longs sont beaucoup plus soufflés, les cavités médullaires plus élargies, les corticales tellement amincies qu'une fracture se déclare spontanément sur la diaphyse tibiale.

Le bassin est déformé, l'aile iliaque droite apparaît lysée et d'aspect floue.

LAPIN 10

— Radio transparence du squelette très augmentée.

— Les os longs sont soufflés, les corticales très amincies.

— fracture spontanée de la diaphyse tibiale.

**ANATOMO-PATHOLOGIE**

I. - **Etude macroscopique des tissus durs**

A. - **Les os présentent :**

Le même aspect blanchâtre, mais de poids et de densité moindres que chez le lapin précédent.

La consistance est molle et les os se laissent écraser entre deux doigts. Les zones mitées sont largement ouvertes mettant à nu une moelle très hémorragique.

B. - **Les dents** sont hypoplasiées et branlantes, les incisives supérieures sont sensiblement allongées.

C. - **La mandibule** est encore plus soufflée que précédemment.

II. - **Examen macroscopique des tissus mous**

— Hypophyse normale.

— Thyroïdes normales,

— Foie : légère hépato mégalie et lithiase biliaire.

— Rate splénomégalie,

— Reins congestifs.

— Surrénales normales,

— Estomac légère gastrite congestive.

## B. - CONCLUSIONS PATHOGENIQUES

L'intoxication aux phosphates naturels se manifeste cliniquement par des troubles d'installation encore plus tardive et progressive que lors d'intoxication fluorée et phosphatée calcique. Ce retard dans l'apparition des troubles cliniques paraît consécutif à la haute teneur en phosphate de chaux des sédiments marocains, donc au rapport F/P beaucoup plus bas que dans l'expérimentation précédente. Par contre, les lésions osseuses apparaissent beaucoup plus sévères et bien différentes de celles provoquées par l'association fluor-phosphate tricalcique.

L'on observe en effet :

— au niveau des os longs, des manifestations de type fluorose extrêmement sévère, caractérisées par une ostéolyse considérable, mal compensée par une ostéogénèse très imparfaite. La fonte corticale est d'une telle importance que la moelle est à certains endroits, totalement extériorisée.

— au niveau de la colonne vertébrale et du bassin, des manifestations porotiques du type observé lors d'intoxication fluorée et phosphatée calcique, mais également très exaltées.

— au niveau des dents et de la mandibule, des lésions de mité et un allongement très accentué des incisives supérieures en arc de cercle, signes pathognomoniques de fluorose grave, chez le lapin.

Ces manifestations attestent la présence de fluor et de phosphore de chaux, dans les sédiments marocains, mais suggèrent qu'un autre élément exalte le métabolisme osseux des ions fluor. L'ostéolyse est en effet considérable ; par contre, l'ostéogénèse très imparfaite, paraît vraisemblablement contrariée par la forte proportion d'ions phosphate qui soustraient les ions Ca ++ indispensables à ces reconstructions. Les lésions apparaissent ainsi du type ostéoporomalacique ou pagétique puisqu'en définitive l'on observe des signes de carence calcique associés à un profond dérèglement cellulaire.

L'élément vraisemblablement responsable de cette exaltation du métabolisme osseux des ions fluor paraît être la silice, dont nous avons mis en évidence la présence constante à dose élevée, lors de notre étude étiologique.

*
**

## CINQUIEME LOT

### A. - ETUDE DES MANIFESTATIONS DE L'INTOXICATION AU FLUORURE DE CALCIUM ASSOCIE AU SILICIUM

### LAPIN 13

**Dose** : mélange de 300 mg de F2Ca et 3 g. de Si02 par kg de poids vif ajouté à la ration quotidienne.

**Poids** :

| JOURS | LAPIN 13 | TEMOIN |
|---|---|---|
| 1 | 1964 | 1720 |
| 10 | 1897 | 1705 |
| 20 | 1715 | 1813 |
| 30 | 1794 | 1904 |
| 40 | 1720 | 1967 |
| 50 | 1696 | 2024 |
| 60 | 1612 | 2070 |
| 70 | 1565 | 2111 |
| 80 | 1442 | 2197 |
| 86 | 1265 | 2240 |

**Clinique** :

— Les premiers symptômes apparaissent très vite et très brusquement le 20ème jour de l'intoxication et se manifestent par une perte de poids considérable en quelques jours, des diarrhées extrêmement profuses et des troubles locomoteurs.

— Ces symptômes évoluent rapidement vers une totale ankylose du train arrière. Les membres apparaisent déformés et considérablement épaissis : les pattes arrière sont en extension le long du corps.

— La mort survient spontanément le 86ème jour de l'intoxication, l'animal étant totalement prostré et ankylosé.

Nous observons donc un tableau clinique parfaitement identique à celui du lapin 1 soumis à une intoxication au F2Ca seul. à dose identique, mais d'installation plus rapide, d'intensité plus grande entraînant une mort très prématurée.

**Radiologie** :

— **sur l'ensemble du squelette** on observe une radio transparence très accentuée, tout particulièrement au niveau de la voûte du crane, de l'angle mandibulaire et de la colonne vertébrale.

— **Les os** longs apparaissent soufflés. les cavités médullaires considérablement élargies en diamètre, les corticales très amincies mais surchargées de gigantesques appositions externes d'aspect cotonneux, quintuplant le volume osseux. Les limites entre corticale et médullaire sont très imprécises. Les travées osseuses apparaissent grossières, épaissies, souvent très condensées, comme au niveau de la palette humérale, donnant une image ostéosclérotique. Au contraire. les avant-bras ont un aspect délavé et présentent des incurvations qui évoquent une ostéomalacie.

Comme chez le lapin 1, nous observons donc l'intrication de phénomènes ostéogénétiques et ostéolytiques, de localisation identique. mais d'intensité beaucoup plus considérable.

LAPIN 13

Intoxication silico-fluorée.

— La radio transparence est accentuée ; De gigantesques appositions périostées quintuplent le volume osseux.

— Les incisives inférieures sont arasées. les supérieures très allongées en arc de cercle.

LAPIN 13

Volumineuses appositions périostées du membre supérieur et du tibia

**EXAMEN MACROSCOPIQUE DES TISSUS DURS :**

— **Les os** présentent une coloration blanchâtre, une surface extrêmement tourmentée, particulièrement au niveau des coudes, avec un très net retentissement articulaire. Un volume doublé par des soufflures, au niveau des fémurs et de l'extrémité supérieure de l'humérus et de la diaphyse tibiale ; mais plus que quintuplé par des appositions externes au niveau des épiphyses tibiales et de l'articulation du coude. Un poids augmenté par l'importance des appositions externes, mais une densité très diminuée. Un aspect mité tellement considérable au niveau des diaphyses tibiales et fémorales que la corticale est totalement effondrée, laissant transparaître une moelle hémorragique. La consistance est moins crayeuse au niveau des exostoses que chez le lapin 1, mais par contre extrêmement fragile au niveau des lésions de mité.

— **Les dents** : les incisives supérieures sont totalement usées, au ras des procés alvéolaires ; les incisives supérieures encore plus allongées en arc de cercle que chez le lapin 1 ; l'ébranlement dentaire est considérable.

— **La mandibule** apparaît bosselée, soufflée, largement triplée de volume et totalement mitée, tant au niveau de l'os basal que de l'os alvéolaire. La pression des doigts donne une impression de crépitation parcheminée.

**EXAMEN MACROSCOPIQUE DES TISSUS MOUS**

— Hypophyse normale,

— Thyroïdes hypoplasiées, absence d'isthme interlobulaire,

— Foie congestif, légère hépato-mégalie,

— Rate : splénomégalie importante,

— Reins très congestifs,

— Capsules surrénales volumineuses,

— Estomac : gastrite ulcéreuse.

## B. - CONCLUSIONS PATHOGENIQUES

L'adjonction de silice minérale, lors d'intoxication fluorée, entraîne des manifestations cliniques et radiologiques très exaltées qui suggèrent une facilitation de l'absorption digestive de l'halogène par le silicium, ce que nous n'avons pu mettre en évidence.

Par contre, nous avons précédemment observé que le silicium détermine des hémorragies, au niveau du tissu osseux spongieux, qui entraînent vraisemblablement une augmentation de la diffusion chimique des ions fluor et exaltent ainsi leur action directe sur les cellules osseuses. Le silicium se révèle donc comme un vecteur des ions fluor, un facteur facilitant la fluorose, et comme tel, responsable d'une aggravation des manifestations ostéolytiques et ostéogénétiques. Ceci explique que Monceaux (66) considère l'ion Si du sérum comme un vecteur d'ions médicamenteux et des oligo-éléments ; que Charnot (19) attribue au silicium minéral une activité de transfert du calcium osseux vers les autres tissus.

Nous observons aussi une hypertrophie surrénalienne qui traduit vraisemblablement une réaction inflammatoire et suggère que l'association des ions Si et F- exalte l'action inflammatoire de chacun d'eux. On sait effectivement que les fluo-silicates se révèlent expérimentalement toujours plus toxiques que les fluorures. Une collusion entre un certain nombre de ces ions n'est pas improbable, certainement réunis par leur affinité respective pour les ions H +, sous forme d'acide fluo-silicique. Cette synergie entre le fluor et le silicium paraît en effet être la conséquence d'une action pathologique commune, d'ailleurs affirmée par des manifestations identiques au niveau pulmonaire. Policard a en effet observé expérimentalement, que le spath fluor naturel, ou le fluorure de calcium synthétique ne renfermant pas de silice, provoquent l'apparition d'une fibrose plus intense que celle produite par le quartz seul. L'on peut donc admettre que l'ion F - agit sur les membranes lysosomiales selon le mécanisme mis en évidence pour le silicium, mais de façon plus sévère du fait de la réactivité chimique plus considérable de l'halogène.

Cependant la plupart des ions silicium ne paraissent accompagner ni le fluor, ni le calcium que le fluor mobilise. A. Charnot (19) a effectivement montré que, au cours des mutations calciques déterminées par les fluorures, le taux de silicium osseux était pratiquement nul, et que le taux de silice de l'organisme entier était considérablement diminué. Le silicium paraît donc être consommé durant ces transferts et les manifestations observées ne sont en définitive que des manifestations d'hyperfluorose, par exaltation de l'action inflammatoire du fluor sur les cellules osseuses.

## CONCLUSIONS EXPERIMENTALES

Notre enquête étiologique a montré que le darmous est une telluropathie complexe déterminée par l'ingestion d'un mélange de fluorure de calcium, de phosphate de chaux et de silice, en proportion variable. Avant de préciser le rôle de ces minéraux dans la génèse de l'endémie, nous avons recherché le mécanisme d'action biologique du fluor et du silicium, par intoxication aigüe expérimentale.

— **LES EFFETS BIOLOGIQUES MAJEURS DES FLUORURES** sont étroitement liés à l'extraordinaire réactivité chimique de l'ion fluor et notamment à son affinité pour le calcium et le magnésium sérique. Le fluor perturbe ainsi gravement les fonctions vitales contrôlées par le calcium et inhibe certaines étapes de processus métaboliques essentiels comme celui des hydrates de carbone. Mais l'ion fluor manifeste aussi une action inflammatoire liée à son affinité pour les ions H +, responsable de lésions organiques qui aggravent les troubles fonctionnels.

Les manifestations sont cependant très différentes selon les combinaisons des ions fluor avec d'autres ions minéraux : combiné au sodium sous forme de sel alcalin très soluble, le fluor détermine un syndrome manifeste de choc, rapidement mortel ; combiné au calcium sous forme de sel alcalino-terreux beaucoup moins dissociable, le fluor est considérablement moins toxique et ne détermine que des troubles chroniques.

— **LE ROLE PHYSIOLOGIQUE DU SILICIUM** est pratiquement ignoré, malgré sa présence biologique non négligeable puisque sa concentration dans le sang est le 1/10 de celle du calcium. L'intoxication expérimentale montre que le silicium manifeste une action condensante au niveau du squelette et une action inflammatoire sévère au niveau vasculaire.

**Son action condensante** détermine un « squelette de silex » affirmant qu'il joue un rôle dans les processus de minéralisation, en relation avec le calcium. Nous savons qu'il est normalement très abondant dans les structures minéralisables mais qu'il disparait progressivement durant la calcification en compagnie des ions H +, au fur et à mesure que des ions Ca ++ et OH - s'incorporent au sel osseux.

Mais nous avons observé que sa présence dans l'os mature n'est cependant pas incompatible avec le calcium, sous forme de sel silico-apatitique riche en phosphore. Le silicium paraît ainsi faciliter la nucléation cristalline par épitaxie, puis favoriser la phase basophile nécessaire aux précipitations phospho-calciques.

**Son action inflammatoire** se manifeste par une hyperémie et des hémorragies osseuses qui traduisent une action agressive sur les cellules. Par son action au niveau vasculaire, le silicium est un vecteur d'ions, dont il facilite la diffusion. Son agressivité, vraisemblablement liée à son affinité pour les ions H +, paraît s'exercer au niveau des membranes lysosomiales selon le mécanisme mis en évidence dans les manifestations de la silicose.

— **LE ROLE DU FLUORURE DE CALCIUM** dans la génèse de l'endémie est déterminant puisque le darmous est une fluorose. Le sel alcalino-tereux, peu hydro terminant puisque le darmous est une fluorose. Le sel alcalino-terreux, peu hydro et acido-soluble est un poison cumulatif qui détermine des manifestations différentes selon le taux et la durée de l'intoxication. Notre étude expérimentale révèle deux phases dans le mécanisme de l'ostéofluorose, l'une d'accumulation du fluor dans l'os (phase chimique), l'autre d'envahissement du milieu intérieur (phase hormonale).

**La phase chimique** se caractérise par une élévation du taux du fluor dans l'os, ce qui modifie la composition du sel osseux et entraîne des perturbations métaboliques. Les soufflures corticales que nous observons traduisent donc un affaiblissement de la résistance mécanique de l'os, secondaire aux changements des propriétés biologiques du cortex fluorosé, et non à l'action directe du fluor sur les cellules osseuses.

**La phase hormonale** n'apparaît qu'au-delà d'un seuil d'accrétion osseuse et d'excrétion urinaire des ions fluor, qui envahissent le milieu intérieur, et déterminent des lésions osseuses par l'intermédiaire du système vitamino-hormonal de régulation calcique. Nous avons en effet mis en évidence sur des lapins parathyroïdectomisés, que l'action ostéolytique du fluor se fait essentiellement par exaltation de la résorption parathormonale, et qu'il n'existe aucune action synergique de la thyroxine et du fluor. L'ostéolyse parathormonale peut cependant être exaltée, tant par hypersécrétion parathyroïdienne que par action synergique du fluor et de l'hormone au niveau de l'os. La libération brutale et massive des ions fluor dans le milieu sanguin déclenche en effet une hyperparathyroïdie sévère, en masquant l'activité ionique du calcium sérique, mais la libération plus progressive du fluor osseux exalte le mécanisme cellulaire de la résorption parathormonale au niveau des ostéoclastes et des ostéocytes. Le détail de ce mécanisme est l'objet de nombreuses hypothèses, mais il semble que l'hormone agit sur les membranes lysosomiales des cellules osseuses, libérant les hydrolases acides et des ions H + dans les espaces extracellulaires. Le fluor peut vraisemblablement augmenter l'acidose locale, par son extraordinaire affinité pour les ions H + et exalter ainsi l'action parathormonale, entraînant la rupture des lysosmes : la libération massive des enzymes lytiques dans le milieu intra et extra-cellulaire expliquerait l'ostéolyse considérable de l'intoxication fluorée, mais surtout la disparition des ostéoclastes et des ostéocytes, par autolyse.

La fluorose est donc une maladie endocrinienne, de type hyperparathyroïdisme secondaire, dont les manifestations peuvent être variables, complexes, et même totalement opposées comme le sont les manifestations de l'hyperparathyroïdisme primitif. Ceci expliquerait les observations souvent contradictoires des manifestations de l'ostéofluorose que l'on a comparé à l'ostéoporose, l'ostémalacie et même l'ostéopétrose. S'il est certain que l'hyperactivité parathormonale entraîne une hyperostéolyse, il est probable qu'à certains taux de fluor, le métabolisme osseux peut être orienté vers une hyperostéogénèse avec hyperminéralisation, puisque la parathormone élève l'absorption calcique et la réabsorption tubulaire du calcium.

— **LE ROLE DU PHOSPHATE TRICALCIQUE,** ingéré en même temps que le fluor, collabore à la formation des désordres observés dans le darmous, avec des répercussions osseuses et dentaires propres. On observe expérimentalement une ostéose décalcifiante caractérisée par une insuffisance de minéralisation de la trame conjonctive, d'origine carentielle, et les incisives supérieures ne sont pas allongées en arc de cercle comme dans les manifestations de la fluorose. L'apport de phosphate de chaux entraîne donc la reconstitution du sel dissocié par l'acidité gastrique, et l'élimination d'ions F- et Ca++ dans la lumière digestive. Les manifestations sont ainsi différentes et moins sévères que celles de la fluorose et apparaissent du type ostéomalacique, ou plus vraisemblablement ostéoporomalacique puisqu'il s'agit d'une carence calcique et non d'insuffisance d'apport ou d'absorption de vitamine D.

— **LE ROLE DE LA SILICE** apparaît beaucoup plus important, parce qu'elle est relativement plus soluble que le phosphate tricalcique, mais surtout plus abondante en zone darmous, donc beaucoup plus dispersée. L'intoxication silico fluorée expérimentale détermine des manifestations d'hyperfluorose caractérisées par l'intrication d'une résorption et d'une ostéogénèse pathologique, beaucoup plus accentuée, qui traduit une atteinte cellulaire plus sévère. Nous avons montré que le silicium augmente la diffusion chimique des ions fluor par une hypervascularisation et même des hémorragies, mais exalte aussi leur action au

niveau des cellules osseuses. La conjugaison du silicium et du fluor, par leur affinité pour les ions H + , sous forme d'acide fluo-silicique très agressif, peut expliquer une action inflammatoire très exaltée au niveau des membranes lysosomiales. En définitive, l'intoxication silico-fluorée détermine des manifesta- d'hyperfluorose qui paraissent consécutives à une action synergique du fluor, du silicium et de la parathormone sur les ostéoclastes et les ostéocytes.

— **L'INTOXICATION AUX PHOSPHATES NATURELS** détermine le darmous. La comparaison de ses manifestations avec celles des intoxications précédentes confirme le rôle du phosphate de chaux et de la silice dans la génèse de l'endémie :

L'on retrouve des lésions porotiques rappelant celles engendrées par l'association fluor-phosphate, mais nettement plus sévères, ce qui prouve une diminution de l'absortion calcique en fonction du taux élevé de phosphore, des sédiments Marocains.

L'on retrouve aussi les manifestations de l'ostéofluorose très exaltées, et notamment des lésions dentaires très sévères, malgré un rapport F/P très bas et la présence de beaucoup de phosphate de chaux modérateur. Il existe donc bien dans les sédiments Marocains un élément exaltant la toxicité du fluorure de calcium, qui ne peut être que le silicium.

Les manifestations de l'ostéofluorose sont ainsi bien différentes, non seulement selon les combinaisons de l'ion fluor avec d'autres ions minéraux, mais surtout selon les minéraux juxtaposés au fluor dans le bol alimentaire. Le silicium est notamment responsable d'une hyperostéofluorose qui se manifeste par un état d'inflammation aigue de l'os, et que l'on peut expliquer par une action synergique du fluor et du silicium au niveau des lysosomes. Une meilleure connaissance de ces organismes cytoplasmiques permettra sans doute de mieux saisir le déterminisme des processus de défense de l'organisme, comme celui des troubles métaboliques et surtout de l'inflammation.

Il apparaît donc que le mélange silico-fluoré ingéré par les enfants des zones endémiques Marocaines, détermine une hyperfluorose dentaire qui se manifeste par des lésions du tissu adamantin, de la dentine et de l'os alvéolaire. L'atteinte des adamantoblastes, beaucoup plus sensibles à l'action du fluor que les odontoblastes et les cellules osseuses, est donc plus sévère que dans les manifestations de la fluorose : ils sécrètent une matrice organique anormale qui se dégrade par protéolyse.

Il ressort de cette étude que l'action bénéfique de petites doses d'un sel de fluor très peu toxique peut devenir néfaste par l'ingestion simultanée de silicium.

# ANNEXES

A — Dosage du fluor total

B — Dosage du silicium

C — Technique micro-radiographique

## A — DOSAGE DU FLUOR TOTAL

### I - PRINCIPE

Le fluor provenant de l'échantillon à analyser est transformé en acide fluorhydrique par distillation en milieu sulfurique. et entrainé par la vapeur d'eau. On le recueille dans une solution de soude diluée (normale).

L'anion F- réagit avec le complexon alizarine-cérium. pour former un complexe double bleu-lilas ; la différence d'extinction entre le réactif et le complex fluoré est mesurée au spectrophotomètre à 617 millimicrons. Dans le cas d'un os, on minéralise préalablement l'échantillon, par calcination dans un creuset en platine, puis on opère comme précédemment.

### II - APPAREILLAGE

— appareil à distillation ;

— spectrophotomètre.

### III - REACTIFS

a - Acide sulfurique concentré,

b - Solution alizarine complexon 0,643 g dans 5 ml d'eau distillée ;
ammoniaque concentrée 0,25 ml
acide acétique concentré 0,25 ml
eau distillée q.s.p. 100 ml

c - solution de nitrate de cérium trivalent à 362,5 mg dans 50 ml d'eau distillée.

d - Solution tampon à PH = 4
acétate de sodium 6 g dans 50 ml d'eau distillée
acide acétique 11,5 ml
eau distillée q.s.p. 100 ml

e - Acétone pure.

f - Solution étalon de fluorure de sodium (NaF pur Merck) à 4,42 g de NaF par ml correspondant à 2 microgrammes de fluor par ml.

g - Laque préparée la veille du dosage car elle ne se conserve qu'un jour. Mettre dans l'ordre, dans une fiole jaugée de 100 ml :

| | |
|---|---|
| — acétone | 330 ml |
| — solution tampon | 68 ml |
| — alizarine complexon | 10 ml |
| — nitrate de cérium | 10 ml |
| — eau disillée q.s.p. | 500 ml |

### IV - TECHNIQUE.

a - **Minéralisation** de l'échantillon par calcination vers 550-600°, dans un creuset en platine.

b - **Extraction du fluor par distillation.**

— Peser une prise d'essai exactement mesurée de 0,200 g et la placer dans une fiole jaugée de 250 ml, puis compléter au trait de jauge avec de l'eau distillée.

— Placer 5 ml de cette dilution dans l'appareil à distiller avec 50 ml d'acide sulfurique concentré, et 50 ml d'eau distillée.

— fermer rapidement l'appareil et plonger le tube de recueil dans une fiole jaugée de 250 ml contenant 10 ml de soude.

— On chauffe le ballon d'eau distillée afin de réaliser l'entrainement de l'acide fluorhydrique par la vapeur d'eau. La température doit être soigneusement vérifiée pour réaliser un entrainement total de cet acide fluorhydrique, tout en évitant celui de l'acide fort utilisé ; la constance est obtenue en utilisant un appareil distillatoire chauffé par un manchon muni d'un reflux contenant du tétrachloréthane porté à ébullition (146°). La vitesse de distillation réglée sur un débit d'une goutte par seconde, on recueille environ 210 ml de distillat, on neutralise et on complète à 250 ml avec de l'eau distillée.

c - **Dosage**

On procède en même temps au dosage de l'échantillon et à la vérification de la courbe d'étalonnage.

| | tube à doser | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Tube témoin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sol NaF | 0 | 1ml | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 0 |
| distillat | 5 ml | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Laque | 15 ml | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Laisser reposer 1/2 heure et compléter à : | | | | | | | | |
| eau distillée | 50 ml | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |

Lire au spectrophotométre et dresser la courbe.

d - **Calcul**

Soit **X** le nombre de ml trouvé pour le dosage par comparaison avec la gamme étalon :

$$\frac{2 \text{ microgrammes } \mathbf{X} \text{ nombre de ml correspondants x } 250 \text{ x } 100}{\text{P. e en g x } 5}$$

$$\text{soit en g } \frac{X}{10} = 0{,}100 \text{ g \% de fluor } \pm 10 \text{ \%}$$

## B - DOSAGE DU SILICIUM

### I - Méthode et principe

Les dosages de silicium ont été menés selon la méthode colorimétrique de Ramel basée sur la formation de silico-molybdate (bleu) en milieu citrique, et sa réduction par un système de deux réducteurs : chlorhydrate d'hydroxylamine et sulfite de sodium. Les composés ferriques, causes d'erreur, sont éliminés par centifugation. La coloration reste stable pendant 24 h. La différence d'instinction est mesurée au colorimètre à 620 milli-microns.

### II - Technique

a - **Minéralisation de l'échantillon** par calcination vers 550-600° dans un creuset en platine.

b - **Préparation des étalons et du témoin** (Il est capital que les étalons contiennent les mêmes quantités de réactif CO HNa, $H_2SO$ , que l'essai).

— Prendre 4 capsules de verre pyrex dont on vaselinera le bec pour favoriser les transvasements.

— Introduire dans chacune 1 g. de carbonate acide de sodium, puis, goutte à goutte, 6 ml d'acide sulfurique 2 N.

— Après cessation de l'effervescence et dissolution complète, mesurer au moyen d'une pipette, dans 4 capsules numérotées, les quantités suivantes de solution étalon :

| Capsules n° | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|
| Sol. étalon | 0 | 0,1 ml | 0,2 ml | 0,3 ml |
| quantités de silicium correspondantes en microgrammes | 0 | 10 | 20 | 30 |

— Transvaser dans 4 tubes à essais jaugés à 9,5 ml et numérotés ; compléter au trait de jauge avec les eaux de lavage des capsules et des entonnoirs.

c - **Centrifugation**

Centrifuger 5 minutes à 3000 T.M. — Décanter dans le tube jaugé - agiter sans retournement pour laver à la fois le tube et le culot d'hydroxyde ferrique - centifuger à nouveau.

d - **Acidification**

— Ajouter dans tous les tubes (témoin, étalons, essai) 0,5 ml d'acide sulfurique 2 N.

— Mélanger et attendre 10 minutes.

Le volume d'acide sulfurique 2 N introduit = 0,5 ml correspond à la quantité optimale, nécessaire et suffisante pour assurer la formation du complexe silico-molybdique lorsque le volume du liquide prêt à l'addition des réactifs est de 10 ml. Dans ces conditions également, le phosphomolybdate d'ammonium se forme d'une manière incomplète et sera décomposé sans difficulté par le citrate trisodique.

e - **Production du bleu de molybdène**

Introduire dans chaque tube, dans le même ordre :

— 2 ml de solution de molybdate d'ammonium ; mélanger et attendre 10 minutes.

— 2 ml de citrate trisodique ; mélanger et attendre exactement 3 minutes.

— 2 ml de solution de sulfite neutre de sodium ; mélanger et attendre 1 heure,

(la durée d'action des réactifs, et plus particulièrement celle du citrate disodique devra être rigoureusement observée.

f - **Lecture de la réaction**

Une heure au moins après l'addition de sulfite de sodium, introduire le contenu des tubes où s'est développée une belle coloration bleue, dans les cuves d'un colorimètre. Pour chaque mesure, faire trois lectures et prendre la moyenne. Pour donner au dosage toute la précision possible, construire un graphique en portant :

— en abcisses le nombre de microgrammes de silicium contenu dans les tubes étalons ;

— en ordonnées le nombre de divisions du tambour de l'appareil correspondant aux opacités.

La courbe d'étalonnage est une droite passant par l'origine. La nécessité absolue d'opérer toujours dans des conditions identiques, commande de refaire la droite d'étalonnage d'ailleurs pratiquement limitée à 3 points, pour chaque série de dosages. On supprime ainsi de façon radicale, l'influence de la température et des impondérables qui rendent parfois aberrants les microdosages isolés.

g - **Calcul du résultat** : Il est immédiat si l'on a construit la droite d'étalonnage. L'on peut aussi, avec moins de précision, faire une règle de trois par des colorations de l'essai et du témoin d'intensité la plus voisine.

h - **Remarques**

L'opacité du témoin est absolument nulle, dans la plupart des cas, sauf présence notable de silicium dans les réactifs, auquel cas il conviendrait de recommencer le dosage avec des réactifs purs.

## C - TECHNIQUE MICRO-RADIOGRAPHIQUE

### 1 - Préparation des coupes

— Les dents utilisées, fraichement extraites, sont d'abord nettoyées à l'eau, le tartre éventuellement éliminé, puis fixées dans la formaline.

— Les racines sont ensuite séparées de la couronne à l'aide d'un disque diamanté, qui sert aussi à débiter la couronne en tranches perpendiculaires à la surface de l'émail.

— Ces tranches sont alors enrobées dans une masse d'inclusion formée d'un mélange de 3 volumes de $SO_4Ba$ pour 2 volumes de méthacrylate de méthyle.

— Enfin, ces tranches de couronnes enrobées dans le méthacrylate baryté ont été usées à la meule rotative, puis au papier abrasif n° 600, et polies par frottement entre deux plaques de verre dépoli. L'épaisseur finale des coupes d'émail étant de $60 \pm 5$ millimicrons.

### 2 - Technique micro-radiographique.

— Les microradiographies ont été faites en utilisant le rayonnement monochromatique du cuivre fourni par un tube Machlett A 2, sous 30 kV et 20 mA, avec un temps d'exposition de 12 minutes.

— Les microradiographies réalisées sur émulsion Kodak spectroscopie 649-0 ont été développées dans le révélateur Kodak D 19 b, pendant 5,5 minutes à la température de 20 °C, en prenant soin de bien agiter le film dans la solution.

— Après fixation, les microradiographies lavées ,rincées à l'eau distillée et séchées à l'abri de la poussière, ont été montées entre lame et lamelle avec du fluormount.

*J'estime que le mémoire de Monsieur Charles FAURE est digne d'être présenté devant un jury pour l'obtention du grade de Docteur en chirurgie dentaire.*

*Toulouse, le 8 janvier* 1971

*Le rapporteur*

*Professeur H. CADENAT*

*Le Président de l'Université*

*VU. ET PERMIS D'IMPRIMER*

*L. LARENG*

# BIBLIOGRAPHIE


1 — ALAMI A. H — « Etude microradiographique des lésions dentaires et osseuses du darmous »
J. de médecine du Maroc 1970, tome VI, I, 49-58.

2 — ALLISON J. — Cité par Rogers in « Les lysosomes, agents du catabolisme intracellulaire, implications pathologiques »
Gazette des hôpitaux 1968, 25, 751-754.

3 — BADER C. — « Traitement de l'hypercalcémie idiopathique »
La presse médicale 1968, 47, 2223-2226.

4 — BALFOUR W., HANN M. — « Iron métabolism »
J. exp. méd. 1942, 76, 15-63.

5 — BECKER D. E. & A. L. — « Acute effects of inorganic fluorides »
J. animal Sci. 1950, 9, 647.

6 — BECMEUR N., LAMOTTE L., MASSOTTE M., ROUSSON R. — « Darmous et fluorose »
Maroc médical 1951, 30, 490-496.

7 — BERENSTEIN F. J. — Cité par Hodge-Smith in « Fluorine chemistry » éd. J. H. Simons, Académic press New York - London 1965 volume IV, 786 pages.

8 — BRABANT H., HASSAR M., KLESS L. — « Observations cliniques et histologiques sur la fluorose endémique des mines de phosphate du Maroc ».
Acta stomatol. Belgica 1963, 60, 321-339.

9 — CALLENDER S.T. — « Digestive absorption in iron métabolism »
Berlin gottingen heidelberg 1964, 12, 88-102.

10 — CARLISLE E. M. — « A relationship between silicon and calcium in bone formation »
Science 1970, tome 167, 3916, 279-280.

11 — CATHELINEAU L. — « Anémies hypochromes hyposidérémiques du nourrisson et de l'enfant »
Thèse médecine Paris 1964.

12 — CAYEUX I. — « Les phosphates de Khouribga »
C.R. soc. géol. Fr. 1938, 3, 65-66.

13 — CHARNOT A. — « La toxicologie au Maroc
Maroc édition, Rabat 1943.

14 — CHARNOT A. — « Les fluoroses »
Prix Orfila de l'Académie de médecine 1948.

15 — CHARNOT A. — « Les fluoroses au Maroc, constatations expérimentales et résultats »
Maroc médical 1950, 16, 1012-1115.

16 — CHARNOT A. — « Nouveaux facteurs influençant le métabolisme du calcium ; leur action dans le traitement des rhumatismes.
Maroc médical 1953, 6, 26-63.

17 — CHARNOT A. — « Les fluoroses, origine et agressivité du fluor ingéré »
Maroc médical 1955, 4, 1-51.

18 — CHARNOT A. — « Le fluorure de calcium, son assimilation, son élimination »
Maroc médical 1958, 37, 395-423.

19 — CHARNOT A. — « Influence du silicium et du potassium sur le métabolisme du calcium »
Maroc médical 1953, 42, 455-473.

20 — CHARNOT A. — « Dents saines en zone darmous »
Maroc médical 1963, 42, 455-473.

21 — COSTACHE A. — « La prophylaxie de la carie par le fluor, aspects pathogéniques ».
Information dentaire 1966, 4, 1453-1571.

22 — DALLEMAGNE J., RICHELLE L. J. — « Le tissu osseux, structure et métabolisme »
La presse médicale 1965, 33, 1915 - 1920.

23 — BARLING A. I., BROOKS A. M. — « Some observations on the mottled enamel in fluorosis »
J. D. Res. 1959, 38, 1226-1228.

24 — DEAN H. T. — « Endémic fluorosis and its relation to dental caries »
Public health report 1933, 53, 1443 - 1452.

25 — DE EDS F., WILSON R. H. — « Cités par Charnot in « les fluoroses »
Prix Orfila de l'académie de médecine 1948.

26 — DEROBERT L. — « Intoxication et maladies professionnelles »
éd. Flammarion 1954, 3, 337 - 378.

27 — DEROBERT L. — « Le magnésium »
éd. Flammarion 1954, 3, 567 - 568.

28 — DESOILLE H., DEROBERT L., LEBRETON R., LAFUMA J., CACHER J. — « La silicémie »
Arch. Malad. Prof. de méd. du travail et de SS 1955, I, 5-19

29 — DREYFUS J. C., SCHAPIRA G. — « Le fer »
L'expansion Paris 1968, I, 1-120.

30 — DURBIN W. — « Effect of certain concentrations of fluoride on enamel and dentine as formed in transplants of tooth germs and related studies »
J. Dent. res. 1953, 32, 469.

31 — DURIEZ J., CAUCHOIS J. — « Le role des ostéocytes dans la résorption du tissu osseux ; documents et réflexions sur quelques manifestations de lyse péri-ostéocytaire »
La Presse médicale 1967, 25, 1297 - 1302.

32 — EVANS R. J., PHILIPPS P. H. — Cités par Underwood in « Trace éléments in human and animal nutrition »
Académic press New York - London 1962, chapitre 9.

33 — FELDMAN J., MORKEN D., HODGE H. G. — « The state of fluoride in drinking water »
J. Dent. Res. 1957, 36, 192-193.

34 — FOURNET J. P. — « Le métabolisme du magnésium et sa pathologie en pédiatrie »
Thèse médecine Paris 1968.

35 — FREY R. — « Les analyses d'eau et leur interprétation géologique »
Notes et mémoires Rabat 1933, 26, 1-103.

36 — GOLDSMITH R. S., INGBAR S. H. — « Inorganic phosphates treatment of hypercalcémie of diverses étiologies »
New England J. méd. 1969, I, 274-275.

37 — GUSTAFSON A. G. — « The histology of fluored teeth »
Arch. of oral biol. 1961, 4, 67-69.

38 — GYSEL C. — « Essai d'introduction encyclopédique à l'étude des rapports du fluor avec la science et la médecine dentaire »
Revue Belge de stomatologie 1957, 1, 1-328.

39 — HANDLER P. — Cité par Hodge-Smith in « Fluorine chemistry »
éd. J. H. Simons, Académic press new York - London 1965, volume IV, 786 pages.

40 — HERMAN M., REZEIK F. — « Zur toxizitatsfrage des fluors »
D.Z. Z. 1959, 4, 336-347.

41 — HASSAR M. — « Darmous et carie dentaire dans les régions phosphatières du Maroc ».
Information dentaire 1965, 45, 2723-2727.

42 — HELD A. J. — « Méthodes de prophylaxie de la carie dentaire par le fluor »
éd. Prélat 1954, 2, 50-56.

43 — HELD A.J. — « Etat actuel du problème du fluor »
A.O.S. 1961, 56, 395-403

44 — HEYDRICH A. — cité par Hodge-Smith in « Fluorine Chemistry »
éd. J. H. Simons - Académic press New York - London 1965, volume IV, 786 pages.

45 — HIRSCH M., COHN A. — cité par Rogers in « Les lysosomes, agents du catabolisme intracellulaire, implications pathologiques »
Gazette des hôpitaux 1968, 25, 751 - 754.

46 — HITTMAIR A. M. — « Les fonctions de la rate et ses maladies »
Les cahiers du coll. de méd. des hôpitaux de Paris 1969, 12, 977 - 982.

47 — HODGE H. C. — « Acute effects of inorganic fluorides »
J. American dental assoc. 1956, 52, 307 - 313.

48 — HODGE H. C., SMITH F. A. — « Fluoridation as a public health measure »
éd. Shaw J. H. Washington 1954, 1, 79-109.

49 — HOOFT C., WERMASSEN A. — « La forme sévère d'hypercalcémie idiopathique, traitement par la thyroxine »
Acta Paed Belgica 1959. 3, 13 - 57.

50 — HURAUX J. M. — « La répartition du calcium dans l'organisme et sa régulation »
Les feuillets du Praticien - Physiologie 1966, 1, 57 - 62.

51 — IRVING J. T., NIENABER M. W. P. — « The effects of sodium fluoride on blood calcium and inorganic phosphorus levels of rachitics rats »
J. dental Res. 1946, 25, 327 - 335.

52 — JEANNERET R. — « Uber den Darmous, den gefleckten Schmelz (mottling), die dentalfluorose, die Schmelzhypoplasien, die chronishe fluortoxicose, die Industrie-fluorsbâden, beim Haustier und beim Menschen.
Sch. Monatss. Zahnheilk. 1964, 6, 515 - 529.

53 — JOLEAUD J. — « Les phosphates de Khouribga »
C.R. Soc. géol. Fr. 1938, 3, 65-66.

54 — JOHNSON L.C. — « Biodynamics of bone »
éd. Frost H. New York, 1963, 1, chapitre 29.

55 — KREBS H. A. — « Chemical composition of blood plasma and serum »
Annual revue of biochemistry 1950, 1, 409.

56 — LEMLINGER R. — « Sur le géophagisme au Maroc »
Bull. Soc. path. Paris 1924, 17, 149 - 152.

57 — LEMUET G. — « Aspect actuel de la géophagie au Maroc, a propos de 300 cas »
Maroc médical 1963, 13, 933 - 941

58 — LEONE N.C., MORAN N.C. — « Acute and subacute toxicity of sodium fluoride in animal »
Public health report U.S. 1956, 71, 458 - 467.

59 — LIEVRE J.A. — « Le mode d'action de l'hormone parathyroïdienne »
La presse médicale 1968, 12, 553 - 554.

60 — LITCHWITZ A., PARLIER R., CLEMENT D. — « Le métabolisme du calcium »
Revue de rhumat. et des malad. ostéoarticulaires 1956, 9, 1023 - 1110.

61 — MARCQ L.R. — « Le silicium dans le règne animal et principalement chez l'homme ».
Thèse Doctorat Paris 1909.

62 — MARTIN G. J. — Cité par Hodge-Smith in « fluorine chemistry »
éd. J. H. Simons-Académic press New York - London 1965, volume IV, 786 pages.

63 — Maurer R. L., DAY H. G. — Cités par Underwood in « Trace éléments in human and animal nutrition »
Académic Press 1962, chapitre 9.

64 — MILHAUD G., MOUKHTAR M.S., CHERIAN A.G., PERAULT A. — « Inhibition de l'action hypercalcémiante de la parathormone par l'actinomycine D »
C.R. Academ. Sci. 1964, 259, 894-895.

65 — MILLER R.P., PHILIPPS P.H. — cités par Hodge-Smith in « Fluorine chemistry »
éd. J.H. Simons, Académic press New York - London 1965, volume IV, 786 pages.

66 — MONCEAUX R.H. — « importance biologique et thérapeutique de la silice »
Revue l'hôpital 1959, 690, 12-16.

67 — MOORE C.V. — « Iron métabolism »
J. clin. invest. 1944, 23, 755.

68 — Neuman W.F. et M.W. — « The chimical dynamic of bone minéral »
éd. Univers. of Chicago press 1958, 1, 210 pages.

69 — NICHOLS M.S., PECK R. — « Biology of hard tissues »
Proc. of the second conférence N.A.S.A. 1969, 61, 252-254.

70 — PAPILLON-LEAGE Mme — « Lésions dystrophiques dentaires du rachitisme »
Actual. odonto-stomatol. 1952, 20, 167-168.

71 — JAUPE J.A., SAINT MARTIN J. — La fraction ionisée du calcium sanguin et méthode de dosage »
La presse médicale 1967, 43, 2153-2155.

72 — PHILIPPS P.H., SUTTIE J.W. — cités par Hodge-Smith in « Fluorine chemistry »
éd. J.H. Simons, Académic press New York - London 1965, volume IV, 786 pages.

73 — PLACKOVA A., JIRASKOVA M., STEPANEK J. — « Description histopathologique de la fluorose de l'émail »
Revue de stomatologie 1959, 7, 402-412.

74 — QUEVAUVILLIERS J., PERLEMUTER L., OBRASKA P., KOPF A.
« Glandes endocrines et croissance osseuse »
Cahiers de biologie 1966, 4, 49-58.

75 — Rasmusen H. — « Parathyroid hormone, nature et mechanism of action »
American journal of méd. 1961, 30, 112-128.

76 — REIFENSTEIN E.C. — « Textbook of endocrin »
éd. Williams & Sanders Cie Philadelphie 1955.

77 — ROGERS Y. — « Les lysosomes, agents du catabolisme intracellulaire, implications pathologiques »
La gazette des hôpitaux 1968, 25, 751-754.

78 — RUSSEL A. L. — « The différential diagnostic of fluoride and non fluoride enamel opacities ».
Public health dental 1962, 21, 143 - 144.

79 — SALVAN H. — « Géologie des gites minéraux Marocains »
Service géol. du Maroc 1937, 14, 26-31.

80 — SMITH M.C., LANTZ E.M. — « The cause of mottled enamel, a defect of human teeth »
J. dent. Res. 1932, 12, 141.

81 — SPEDER E. — « L'ostéopétrose généralisée ou Marmoskelett, n'est pas une maladie rare - Sa fréquence dans l'intoxication fluorée »
J. Radiol. électologie 1936, 20, 16-21. K

82 — SUTTIE J.W., PHILIPPS P.H. — cités par Hodge-Smith in « Fluorine Chemistry »
éd. J.H. Wilson - Académic press New York - London 1965, volume IV, 786 pages.

83 — TALMAGE R.V., ELIOTT J.R. — « Removal of calcium from bone as influenced by the parathyroids »
Endocrinology 1958, 62, 717 - 722.

84 — TALLIER R. — « Un programme d'éducation nutritionnelle au Maroc »
Maroc médical 1965, 18, 406 - 409.

85 — TEXIER J. — « L'hypoparathyroïdie »
Maroc médical 1965, 484, 708 - 709.

86 — UNDERWOOD E.J. — « Trace éléments in human and animal nutrition »
Academic press 1962, 9, 712 - 721.

87 — VELU H. — « Le darmous »
Arch. institut Pasteur Alger 1932, 10, 41-118.

88 — WAES G. — « La résorption osseuse et l'hormone parathyroïdienne »
éd. Maloine 1967, 1 volume, 135 pages.

89 — WILKINS L. — « The diagnostic and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence »
éd. Thomas publisher 1950, 1 volume 175 pages.

90 — WILSON R. H., DE EDS F. — Cités par Hodge-Smith in « Fluorine chemistry »
éd. J.H. Simons-Académic press New York - London 1965, Volume IV, 786 pages.